

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS**

**“SÍNTESIS DE NUEVOS MATERIALES LUMINISCENTES DE  
ESTAÑO PARA LA TINCIÓN DE FIBROÍNA DE SEDA (*Bombix mori*)  
CON POTENCIAL APLICACIÓN EN INGENIERÍA DE TEJIDOS”**

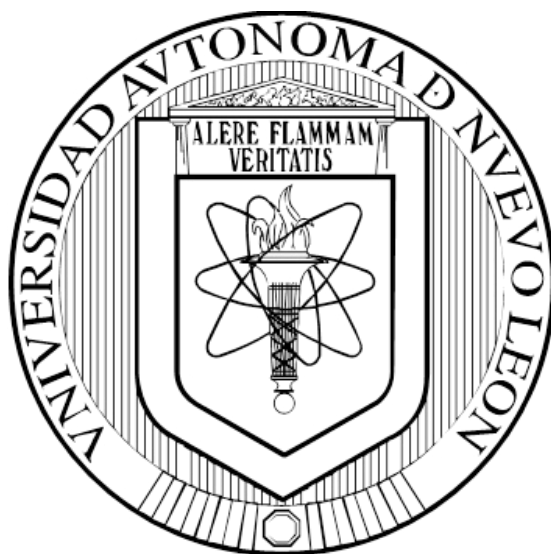
**POR**

**JESÚS ALFREDO LARA CERÓN**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA DE  
LOS MATERIALES**

**JUNIO, 2017**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS**

**“SÍNTESIS DE NUEVOS MATERIALES LUMINISCENTES DE  
ESTAÑO PARA LA TINCIÓN DE FIBROÍNA DE SEDA (*Bombix mori*)  
CON POTENCIAL APLICACIÓN EN INGENIERÍA DE TEJIDOS”**

**POR**

**JESÚS ALFREDO LARA CERÓN**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA DE  
LOS MATERIALES**

**JUNIO, 2017**

**“Síntesis de nuevos materiales luminiscentes de estaño para la tinción de  
fibroína de seda (*Bombix mori*) con potencial aplicación en ingeniería de tejidos”**

**Aprobación de la Tesis:**

---

**DRA. BLANCA M. MUÑOZ FLORES**  
**Presidente**

---

**DR. LUIS CARLOS TORRES GONZÁLEZ**  
**Secretario**

---

**DR. TOMÁS HERNÁNDEZ GARCÍA**  
**Vocal**

---

**DRA. MA. ARACELI HERNÁNDEZ RAMÍREZ**  
**Sub-Directora de Posgrado**

**“Síntesis de nuevos materiales luminiscentes de estaño para la tinción de  
fibroína de seda (*Bombix mori*) con potencial aplicación en ingeniería de tejidos”**

**Revisión de la Tesis:**

---

**DRA. BLANCA M. MUÑOZ FLORES**

---

**DR. VÍCTOR M. JIMÉNEZ PÉREZ**

---

**DR. LUIS CARLOS TORRES GONZÁLEZ**

---

**DR. TOMÁS HERNANDEZ GARCÍA**

---

**DRA. NORA ALEYDA GARCÍA GÓMEZ**

---



## RESUMEN

Jesús Alfredo Lara Cerón

Fecha de graduación: Agosto 2017

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

**Título del Estudio:** Síntesis de nuevos materiales luminiscentes de estaño para la tinción de fibroína de seda (*Bombix mori*) con potencial aplicación en ingeniería de tejidos.

Número de páginas: 81

Candidato para el grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Química de los Materiales.

**Área de estudio:** Química de los Materiales

**Propósito y Método de estudio:** Debido a la biodegradabilidad, biocompatibilidad y excelentes propiedades mecánicas de la fibroína de seda este biomaterial se ha empleado como modelo con aplicación en el área médica. Además, se ha buscado la mejora de las funcionalidades de la seda mediante la integración con diversos materiales, como los son el uso de compuestos luminiscentes. Sin embargo no se ha realizado un estudio de la toxicidad de estos compuestos para poder ser aplicados en el área médica, es por ello que el presente trabajo se reporta la síntesis, caracterización, estudio de fluorescencia y evaluación de la citotoxicidad de seis compuestos organoestaño para la obtención de fibroína de seda luminiscente por el método de inmersión.

**Conclusiones y contribuciones:** En este trabajo, nosotros reportamos la síntesis por microondas y en un solo paso de seis nuevos compuestos organoestaño luminiscentes y quirales derivados de bases de Schiff con aminoácidos. Los compuestos resultantes fueron caracterizados por distintas técnicas espectroscópicas, espectrométricas así como difracción de rayos-X. Los compuestos fueron aplicados para la producción de seda luminiscente por el método de inmersión. Las propiedades luminiscentes de la fibroína de seda fueron evaluadas por microscopía confocal. Además, mediante modelado molecular de funcionales de la densidad (DFT) se revelaron las interacciones intermoleculares entre los compuestos y la fibroína de seda. Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio de compuestos de estaño derivados de bases de Schiff con aminoácidos investigado para producir seda luminiscente.

**FIRMA DEL ASESOR:**

---

**Dra. Blanca M. Muñoz Flores**

Esta tesis se realizó en el Laboratorio de Materiales III, en el área de posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección de la Dra. Blanca M. Muñoz Flores.

La beca de posgrado fue otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de becario 591965.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis directores de tesis, a la Dra. Blanca Muñoz y al Dr. Víctor Jiménez, por la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación y así por desarrollar mi posgrado, así como también los consejos y charlas para enriquecerme tanto personal como profesionalmente.

Agradezco también a mi comité tutorial, Dra. Nora García, Dr. Luis Carlos Torres y al Dr. Tomás Hernández, por sus comentarios y sugerencias para lograr un mejor trabajo de maestría.

Gracias al Dr. Arturo Chávez (Cinvestav Monterrey, México) y a la Dra. Judy Wu (University of Houston, USA) por su colaboración en este proyecto y su participación durante la publicación de los resultados obtenidos.

Agradezco al Dr. Hernane da Silva Barud y todo el grupo de BioPolMat de la Universidade de Araraquara, Brasil, por las facilidades prestadas para realizar mi estancia de investigación y compartir una agradable experiencia.

También agradezco a mis amigos y compañeros de laboratorio por todas las aventuras encontradas en este periodo, en especial a mi compañera, esposa y futura Dra. Abigail, por todo tu apoyo incondicional dentro y fuera del laboratorio.

A mis padres, por todo su apoyo, cariño y el siempre estar presentes en mi vida, y a Dios por darme la sabiduría y conocimientos necesarios para enfrentar la vida.

## **CONTENIDO**

|                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>                                                                               | <b>2</b>  |
| <b>2. ANTECEDENTES</b>                                                                               | <b>5</b>  |
| 2.1 OBTENCIÓN DE SEDA LUMINISCENTE.                                                                  | 5         |
| 2.1.1 MODIFICACIÓN GENÉTICA DEL GUSANO DE SEDA                                                       | 5         |
| 2.1.2 INCORPORACIÓN INTRÍNSECA                                                                       | 5         |
| 2.1.3 POST-TRATAMIENTO DE FIBROÍNA DE SEDA.                                                          | 7         |
| 2.2 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS DE ESTAÑO DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF CON AMINOÁCIDOS. | 9         |
| <b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>                                                                      | <b>16</b> |
| 3.1 HIPÓTESIS                                                                                        | 16        |
| 3.2 OBJETIVO GENERAL                                                                                 | 17        |
| 3.2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS                                                                          | 17        |
| <b>4. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN</b>                                                                | <b>19</b> |
| 4.1 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR                                                                     | 19        |
| 4.2 ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN                                                       | 20        |
| 4.3 RAYOS X DE MONOCRISTAL                                                                           | 21        |
| 4.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO                                                                     | 23        |
| 4.5 PROPIEDADES ÓPTICAS                                                                              | 23        |
| 4.5.1 ESPECTROSCOPÍA UV-VIS                                                                          | 23        |
| 4.5.2 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA                                                                | 25        |
| 4.5.3 RENDIMIENTO CUÁNTICO                                                                           | 28        |
| <b>5. SECCIÓN EXPERIMENTAL</b>                                                                       | <b>30</b> |
| 5.1 REACTIVOS Y EQUIPOS                                                                              | 30        |
| 5.2 SÍNTESIS GENERAL                                                                                 | 31        |
| 5.3 MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LOS COMPUESTOS DE ESTAÑO                                    | 31        |
| 5.4 CARACTERIZACIÓN                                                                                  | 34        |
| 5.4.1 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR).                                                             | 34        |
| 5.4.2 ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN (EMAR).                                             | 34        |
| 5.4.3 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).                                                            | 34        |
| 5.4.4 DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL (DRX).                                                    | 34        |
| 5.4.5 ESPECTROSCOPÍA UV-VIS.                                                                         | 35        |
| 5.4.6 ESPECTROSCOPÍA DE FLUORESCENCIA.                                                               | 35        |
| 5.4.7 MÉTODOS COMPUTACIONALES                                                                        | 35        |

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.5 DISPOSICIÓN DE RESIDUOS</b>                            | <b>36</b> |
| <b>6. DISCUSIÓN Y RESULTADOS</b>                              | <b>38</b> |
| <b>6.1 SÍNTESIS</b>                                           | <b>38</b> |
| <b>6.2 ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO (IR).</b>                 | <b>41</b> |
| <b>6.3 ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN (EMAR).</b> | <b>43</b> |
| <b>6.3 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).</b>                | <b>46</b> |
| <b>6.4 DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL (DRX).</b>        | <b>54</b> |
| <b>6.5 PROPIEDADES ÓPTICAS.</b>                               | <b>60</b> |
| 6.5.1 ESPECTROSCOPIA UV-VIS.                                  | 60        |
| 6.5.2 ESPECTROSCOPÍA DE FLUORESCENCIA.                        | 61        |
| <b>6.6 DETERMINACIÓN DE LA CITOTOXICIDAD.</b>                 | <b>64</b> |
| <b>6.7 TINCIÓN DE FIBROÍNA DE SEDA.</b>                       | <b>65</b> |
| <b>6.8. IMÁGENES POR MICROSCOPÍA CONFOCAL.</b>                | <b>68</b> |
| <b>6.9 MÉTODOS COMPUTACIONALES.</b>                           | <b>69</b> |
| <b>6.10 CUANTIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS EN LA FIBROÍNA</b>   | <b>70</b> |
| <b>7. CONCLUSIONES</b>                                        | <b>74</b> |
| <b>8. REFERENCIAS.</b>                                        | <b>76</b> |
| <b>9. ANEXOS</b>                                              | <b>83</b> |

## **LISTA DE FIGURAS**

*Figura 1. Procedimiento para síntesis de fibras de seda-AuNCs. La figura muestra la seda natural y con AuNCs bajo luz visible y ultravioleta. \_\_\_\_\_ 7*

*Figura 2. Sedas puras e incorporadas con una capa de puntos cuánticos verdes, amarillos, rojos e infrarrojos cercanos, mostrando (a) campo brillante y (b) imágenes fluorescentes, y (c, d) mismas muestras cubiertas con una piel de cerdo sin pelo de ~3,5 mm de espesor. \_\_\_\_\_ 8*

*Figura 3. Estructura cristalina de compuesto organoestaño pentacoordinado derivado de base de Schiff con aminoácidos. \_\_\_\_\_ 13*

*Figura 4. Esquema del fundamento de la RMN. \_\_\_\_\_ 19*

*Figura 5. Esquema básico de un equipo de RMN. \_\_\_\_\_ 20*

*Figura 6. Fenómenos producidos un equipo de rayos X de monocristal. \_\_\_\_\_ 22*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Figura 7. Niveles de energía de los orbitales moleculares <math>n</math>, <math>\sigma</math>, <math>\pi</math>, <math>\sigma^*</math>, <math>\pi^*</math> y transiciones electrónicas permitidas.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 24 |
| <i>Figura 8. Transiciones <math>\pi \rightarrow \pi^*</math> y <math>n \rightarrow \pi^*</math> correspondientes a dobles enlaces y grupos carbonilo, respectivamente.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 25 |
| <i>Figura 9. Diagrama de Jablonski. Ilustra el proceso involucrado en la creación de un estado excitado singulete por absorción óptica y subsecuente emisión de fluorescencia. Los estados basales, primer excitado singulete y segundo excitado singulete se representan con <math>S_0</math>, <math>S_1</math> y <math>S_2</math>, respectivamente. Las transiciones entre los estados se dibujan como líneas verticales para ilustrar la naturaleza instantánea de la absorción de la luz. (a) Las líneas horizontales numeradas denotan los niveles vibracionales. (b) 1: Excitación; 2: Conversión interna; 3: Emisión por fluorescencia.</i> | 26 |
| <i>Figura 10. Espectro de fluorescencia típico que representa la distribución de fotones de <math>S_1(0)</math> a diferentes niveles vibracionales del estado basal, <math>S_0</math>.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 27 |
| <i>Figura 11. Espectro de IR para el compuesto 1 obtenido en un ATR (FT-IR).</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 42 |
| <i>Figura 12. Espectro de masas del compuesto 1, mostrando la fragmentación al ligante.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 44 |
| <i>Figura 13. Ampliación del ion molecular en el espectro del compuesto 2 mostrando el patrón isotópico del átomo de estaño.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 45 |
| <i>Figura 14. Espectro de RMN de <math>^{119}\text{Sn}</math> para el compuesto 5.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 47 |
| <i>Figura 15. Espectro de RMN de <math>^{13}\text{C}</math> para el compuesto 5.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 48 |
| <i>Figura 16. Espectro de RMN de <math>^1\text{H}</math> para el compuesto 5.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 49 |
| <i>Figura 17. Espectro de <math>^1\text{H}/^1\text{H}</math> COSY del compuesto 5.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 50 |
| <i>Figura 18. Espectro de <math>^1\text{H}/^{13}\text{C}</math> HSQC del compuesto 5.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 51 |
| <i>Figura 19. Espectro de <math>^1\text{H}/^{13}\text{C}</math> HMBC del compuesto 5.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 52 |
| <i>Figura 20. Estructura molecular del compuesto 1. Los parámetros de desplazamiento anisotrópico se representan al nivel de probabilidad del 50%. Se muestra con y sin hidrógenos para mayor claridad.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 54 |
| <i>Figura 21. Estructura molecular del compuesto 2. Los parámetros de desplazamiento anisotrópico se representan al nivel de probabilidad del 50%. Se muestra con y sin hidrógenos para mayor claridad.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 55 |
| <i>Figura 22. Estructura molecular del compuesto 4. Los parámetros de desplazamiento anisotrópico se representan al nivel de probabilidad del 50%. Se muestra con y sin hidrógenos para mayor claridad.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 55 |

---

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Figura 23. Interacciones intermoleculares entre moléculas del compuesto 1, 2 y 4.</i>                                                                                                                                                                               | 59 |
| <i>Figura 24. Espectros de absorción normalizados para los compuestos 1-6 en CHCl<sub>3</sub>.</i>                                                                                                                                                                     | 60 |
| <i>Figura 25. Espectros de emisión normalizados para los compuestos 1-6 en CHCl<sub>3</sub>.</i>                                                                                                                                                                       | 61 |
| <i>Figura 26. Espectro de emisión en estado sólido para los compuestos 1-6.</i>                                                                                                                                                                                        | 62 |
| <i>Figura 27. Influencia de la deslocalización electrónica en el rendimiento cuántico de los compuestos organoestaño. a) Compuesto organoestaño con un sistema deslocalizado de electrones. b) Compuesto 5 con un carbono sp<sup>3</sup> del centro estereogénico.</i> | 64 |
| <i>Figura 28. Efecto citotóxico de los compuestos de estaño. Células de melanoma B16F10 fueron tratadas a concentraciones de 10, 5, 2.5, 1 and 0.1 µg mL<sup>-1</sup> por 24 h.</i>                                                                                    | 65 |
| <i>Figura 29. Sistema de inmersión empleado para la tinción de fibroína de seda con los compuestos organoestaño 1-6.</i>                                                                                                                                               | 66 |
| <i>Figura 30. Fibroína de seda luminiscente con los compuestos organoestaño 1-6 vista con luz de día y bajo una lámpara UV de 365 nm.</i>                                                                                                                              | 67 |
| <i>Figura 31. Imágenes de fibroína de seda luminiscente por microscopía confocal.</i>                                                                                                                                                                                  | 68 |
| <i>Figura 32. Modelado computacional de las interacciones del compuesto organoestaño 4 y la fibroína.</i>                                                                                                                                                              | 70 |
| <i>Figura 33. Cuantificación de miligramos de compuesto en la fibroína en solución.</i>                                                                                                                                                                                | 71 |
| <i>Figura 34. Determinación de la concentración de compuesto por miligramos de fibroína.</i>                                                                                                                                                                           | 72 |

## **LISTA DE TABLAS**

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Tabla 1. Colorantes derivados de rodaminas, estructura química y propiedades.</i> | 6  |
| <i>Tabla 2. Lista de Equipos y su ubicación.</i>                                     | 30 |
| <i>Tabla 3. Disposición de residuos generados en la FCQ.</i>                         | 36 |
| <i>Tabla 4. Datos físicos y analíticos de los compuestos de estaño 1-6.</i>          | 38 |
| <i>Tabla 5. Pruebas de solubilidad para los compuestos de estaño 1-6.</i>            | 39 |

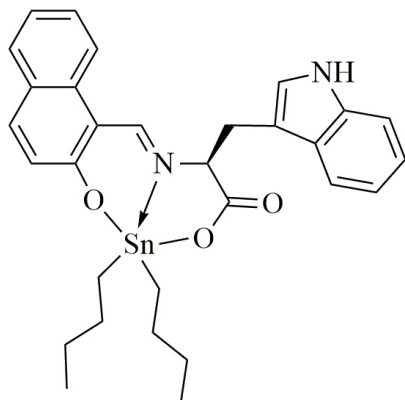
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Tabla 6. Compuestos de estaño a luz de día e irradiados con luz UV a 365 nm.</i>                                                                                                                                                                                                                                            | <i>40</i> |
| <i>Tabla 7. Datos de infrarrojo en <math>\text{cm}^{-1}</math> para los compuestos de estaño 1-6.</i>                                                                                                                                                                                                                          | <i>42</i> |
| <i>Tabla 8. Datos de espectrometría de masas en <math>m/z</math> para los compuestos de estaño 1-6.</i>                                                                                                                                                                                                                        | <i>43</i> |
| <i>Tabla 9. Datos selectos de <math>^1\text{H}</math> (<math>^nJ^1\text{H}-^{119}\text{Sn}</math>), <math>^{13}\text{C}</math> [<math>^nJ^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}</math>], <math>^{119}\text{Sn}</math> (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) obtenidos por RMN de los compuestos 1-6 (<math>\text{CDCl}_3</math>).</i> | <i>53</i> |
| <i>Tabla 10. Datos cristalográficos de los compuestos 1, 2 y 4.</i>                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>55</i> |
| <i>Tabla 11. Principales distancias de enlaces y ángulos de las estructuras moleculares 1, 2 y 4.</i>                                                                                                                                                                                                                          | <i>58</i> |
| <i>Tabla 12. Propiedades ópticas de los compuestos de estaño 1-6 en <math>\text{CHCl}_3</math>.</i>                                                                                                                                                                                                                            | <i>63</i> |



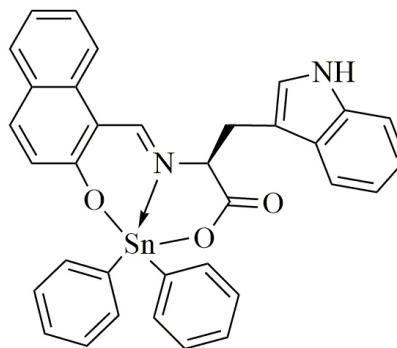
## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

| Abreviatura  | Significado                                | Abreviatura      | Significado                            |
|--------------|--------------------------------------------|------------------|----------------------------------------|
| <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Butilos                          | min              | Minutos                                |
| Ph           | Fenilos                                    | $\lambda$        | Longitud de onda                       |
| IR           | Infrarrojo                                 | $\Phi$           | Rendimiento Cuántico                   |
| RMN          | Resonancia Magnética Nuclear               | LMCT             | Transferencia de carga metal a ligando |
| EMAR         | Espectrometría de masas de alta resolución | MLCT             | Transferencia de carga ligando a metal |
| DRX          | Difracción de rayos X                      | TCI              | Transferencia de carga intramolecular  |
| UV-Vis       | Ultravioleta visible                       | QD's             | Puntos cuánticos                       |
| <i>m/z</i>   | Relación masa-carga                        | MeOH             | Metanol                                |
| Em.          | Emisión                                    | DMSO             | Dimetilsulfóxido                       |
| Abs.         | Absorción                                  | $\text{cm}^{-1}$ | Numero de onda                         |
| MRC's        | Reacción por multicomponentes              | TBP              | Bipirámide trigonal distorsionada      |
| MW           | Microondas                                 | Å                | Angstrom                               |
| APCI         | Ionización química a presión atmosférica   | DFT              | Teoría del funcional de la densidad    |
| h            | Horas                                      | mL               | Mililitros                             |
| °C           | Grados Celsius                             | TOF              | Analizador de tiempo de vuelo          |
| ppm          | Partes por millón                          | W                | Watt                                   |
| Hz           | Hertz                                      | nm               | nanómetro                              |
| NIR          | Infrarrojo cercano                         | AuNC's           | Nanoclusters de oro                    |

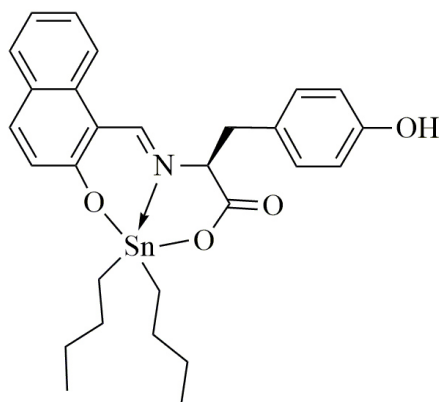
## Lista de compuestos de estaño sintetizados



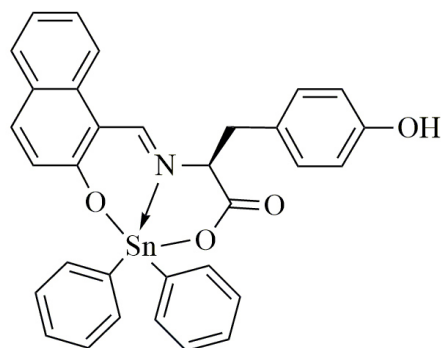
1



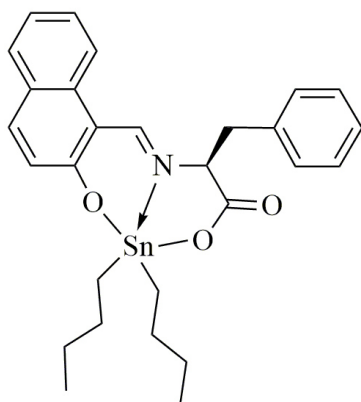
2



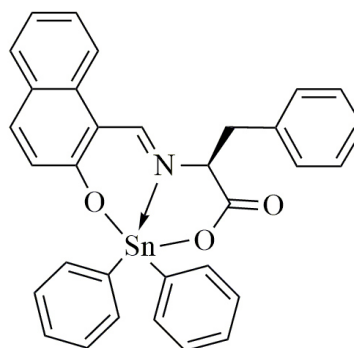
3



4



5



6

# **CAPÍTULO 1**

## **INTRODUCCIÓN**

## 1. Introducción

La química de coordinación de bases de Schiff ha sido ampliamente explorada, debido a su habilidad para coordinarse a través del átomo de nitrógeno con un amplio rango de iones metálicos.<sup>1-3</sup> En las últimas décadas, las investigaciones acerca de compuestos organoestaño han incrementado dramáticamente, principalmente a sus diversas aplicaciones biológicas como anticancerígenos.<sup>4</sup> Un gran interés sobre compuestos de estaño derivados de bases de Schiff con aminoácidos ha emergido debido a sus propiedades estructurales, magnéticas y electroquímicas, así como también a su potencial uso como modelo para un buen número de importantes sistemas biológicos.<sup>5-10</sup> Dentro de sus funciones biológicas destacan sus propiedades como antibacterial,<sup>5</sup> antiproliferativo,<sup>9</sup> antimicrobial,<sup>10</sup> y como unirse en el ADN.<sup>11</sup> Otro tipo de propiedad interesante de compuestos organoestaño es la fluorescencia. Recientemente se han reportado nuevos compuestos fluorescentes derivados de bases de Schiff para ser usados para la fabricación de OLED's y así también como marcador citoplasmático, mostrando que estos compuestos a una concentración de  $0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$  son prácticamente inocuos para las células empleadas.<sup>12,13</sup>

Por otro lado, la fibroína de seda tiene excelentes propiedades de biocompatibilidad, biodegradación, y propiedades mecánicas, debido a esto se ha investigado y reportado su potencial aplicación en suturas, vehículos de administración de fármacos y en la ingeniería de tejidos.<sup>14,15</sup> En los últimos años, mayores esfuerzos se han dirigido a la modificación de las propiedades o la mejora de las funcionalidades de la seda mediante la integración con diversos materiales, como los son el uso de compuestos luminiscentes,<sup>16-21</sup> lo que permite que la seda funcional resultante pueda ser usada en aplicaciones médicas, donde la luminiscencia permite una conveniente visualización, monitoreo y cuantificación, en particular cuando se combinan con técnicas de microscopía, así como también el monitoreo de biocompatibilidad de andamios y su degradabilidad a lo largo del tiempo. Para ello se han reportado varias rutas de producción de seda luminiscente como la modificación

---

genética del gusano de seda,<sup>16,17</sup> la incorporación de compuestos luminiscentes en la dieta del gusano de seda<sup>18</sup> y mediante procesamiento de la seda posterior a su producción,<sup>19–21</sup> esta última resulta ser un método más rápido, altamente eficiente y de bajo costo. Los compuestos que han sido empleados para la producción de seda luminiscente son derivados de la rodamina,<sup>18</sup> nanopartículas de oro,<sup>19</sup> puntos cuánticos de CdTe<sup>20</sup> y CdS<sup>21</sup>, por mencionar algunos. Sin embargo, la toxicidad de los compuestos debería ser investigada, principalmente para futuras aplicaciones médicas.

Actualmente, la comunidad científica está centrada sobre la síntesis de compuestos mediante rutas amigables con el medio ambiente como la síntesis asistida por microondas, la mecanosíntesis y la sonoquímica, teniendo bajo consumo energético, minimizando el uso de solventes orgánicos y menores tiempos de reacción. Adicional a esto el uso de reacciones por multicomponentes (MCR's) producen una síntesis química en menor número de pasos, productos selectivos y mayor rendimiento de reacción.

En este trabajo, nosotros reportamos la reacción por multicomponentes y asistida por microondas de seis nuevos compuestos organoestaño luminiscentes y quirales derivados de bases de Schiff con aminoácidos, provenientes de la condensación de del triptófano, tirosina y fenilalanina. La selección de estos aminoácidos fue debido a sus propiedades luminiscentes intrínsecas<sup>22</sup> y su muy probable afinidad con las proteínas de fibroína. Los compuestos resultantes fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, y <sup>119</sup>Sn, espectroscopia infrarrojo (IR), espectrometría de masas de alta resolución (EMAR), y los compuestos **1**, **2** y **4** por difracción de rayos X de monocristal, estudios de UV-Vis y fluorescencia. Los compuestos fueron aplicados para la producción de seda luminiscente mediante un método de inmersión en solución acuosa. Las propiedades luminiscentes de la fibroína de seda fueron evaluadas por microscopia confocal. Con base en una revisión exhaustiva, este es el primer estudio de compuestos de estaño derivados de bases de Schiff con aminoácidos investigado para producir seda luminiscente.

---

## **CAPÍTULO 2**

### **ANTECEDENTES**

## 2. Antecedentes

### 2.1 Obtención de seda luminiscente.

#### 2.1.1 Modificación genética del gusano de seda

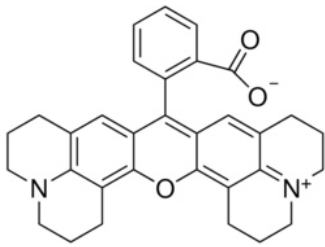

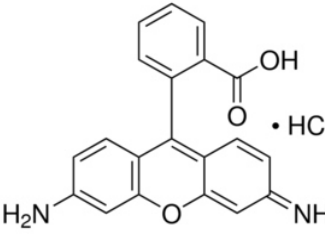
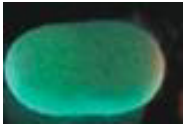
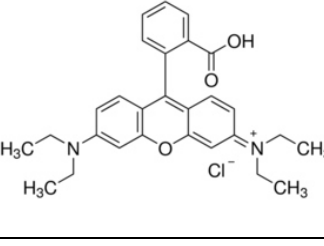
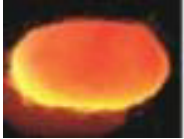
Algunos grupos de investigación han insertado los genes de proteínas fluorescentes en los gusanos de seda domesticados, con el objetivo de explorar el uso de gusanos de seda como biorreactores para la producción de proteínas recombinantes.<sup>16,17</sup> Ahora bien, capullos de seda con luminiscencia verde, roja y naranja también han sido reportados.<sup>23,24</sup>

Aunque la ingeniería genética es una estrategia prometedora para la producción de proteínas masivas recombinantes de interés biomédico y farmacéutico, es necesario mayor conocimiento en cuanto a una transferencia estable de transgenes a la próxima generación de gusanos de seda antes de que puedan utilizarse para producir seda luminiscente a gran escala.<sup>25</sup>

#### 2.1.2 Incorporación intrínseca

Tansil *et al.*<sup>18</sup> demostraron por primera vez, la coloración de la seda de gusanos *B. Mori* alimentados con una dieta que contiene colorantes fluorescentes derivados de la Rodamina, con una absorción de colorante en la fibroína (Tabla 1).

**Tabla 1.** Colorantes derivados de rodaminas, estructura química y propiedades.

| Colorante    | Peso Mol.<br>g/mol | Log P/P <sub>0</sub> | Conc. Comida<br>(% en peso) | Estructura                                                                           | Capullo<br>Bajo luz UV                                                                |
|--------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Rodamina 101 | 490.59             | +2.19                | 0.05                        |    |    |
| Rodamina 110 | 366.80             | +1.17                | 0.05                        |   |    |
| Rodamina B   | 479.02             | +2.43                | 0.05                        |  |  |

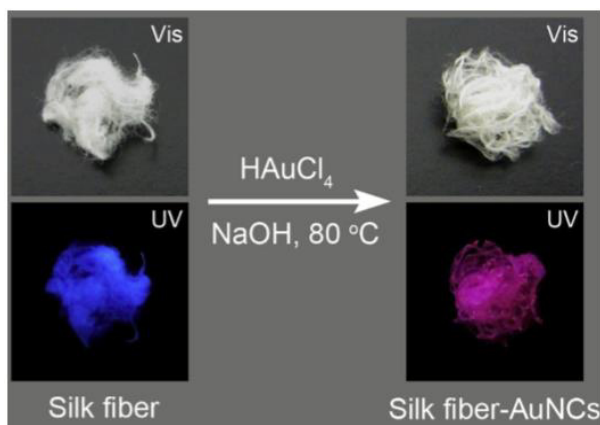
Estos colorantes actuaron como compuestos modelo para investigar y comprender su captación selectiva en fibroína o sericina a través de imágenes de fluorescencia y cuantificación espectroscópica usando microscopios confocales avanzados equipados con espectrofotómetro de fluorescencia. Se encontró que la absorción de sustancias en la fibroína de seda se determina principalmente por su hidrofobicidad dependiente de la estructura y su capacidad de autoensamblaje, proporcionando una mejor comprensión para seleccionar, diseñar y sintetizar moléculas apropiadas para mejorar la eficacia de captación de sustancias en la fibroína de seda. Además de proporcionar un método rentable y ecológico para el teñido de la seda, que será de gran valor en la



industria comercial de textiles de seda, este trabajo también puede llevar a una producción a gran escala de nuevos biomateriales, como andamios luminiscentes que permite una visualización e interacción de las células con el andamio y un monitoreo de la degradación del andamio a lo largo del tiempo.

### 2.1.3 Post-tratamiento de fibroína de seda.

Huang *et al.*<sup>19</sup> reportan la síntesis de fibroína y tela de seda luminiscente que se pueden producir a través de la nanotecnología por el recubrimiento químico *in situ* de la superficie de la fibra de seda natural con nanocúmulos de oro (AuNCs) (Figura 1). Los resultados indican que la seda resultante posee excelentes propiedades ópticas, incluyendo una fluorescencia con longitud de onda relativamente larga (hacia el rojo), un alto rendimiento cuántico (8%), una larga vida de fluorescencia (322 ns) y una alta fotoestabilidad.

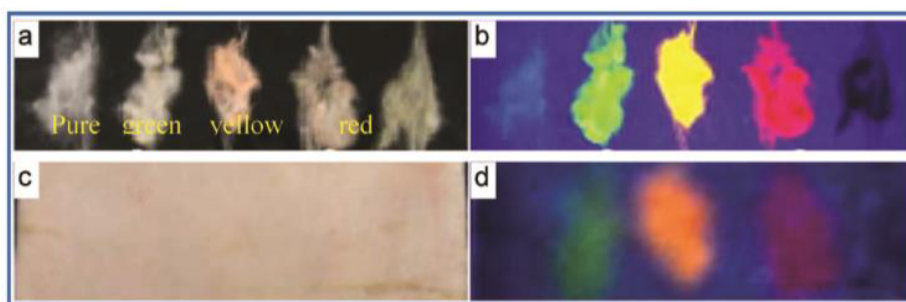


**Figura 1.** Procedimiento para síntesis de fibras de seda-AuNCs. La figura muestra la seda natural y con AuNCs bajo luz visible y ultravioleta.

Además, su bioseguridad es tan alta como la de la seda sin modificar, pero tiene aún mejores propiedades mecánicas y una mejor capacidad para inhibir la luz UV. Este trabajo no sólo proporciona una estrategia ecológica y rentable para la síntesis *in situ* de nanopartículas luminiscentes metálicas sobre un sustrato sólido sino que

también allana el camino para la producción a gran escala e industrializada de nuevos materiales a base de seda a través de la nanotecnología. Los autores describen que tales fibras de seda revestidas con nanocúmulos serán candidatos prometedores para una variedad de aplicaciones relacionadas con la industria textil, ingeniería de tejidos, adhesión celular, materiales antibacterianos, así como óptica y biosensores.

Chu *et al.*<sup>20</sup> reportaron una nueva serie de fibroína de seda fluorescente que ha sido preparadas con éxito por adsorción electrostática de un polímero catiónico como fijador y puntos cuánticos (QD's) de CdTe (Figura 2). La fluorescencia de los QDs incrustados en la cáscara de polímero y las cadenas de proteínas de fibra es tan brillante que puede detectarse incluso después de cubrir con un material opaco con espesor de varios milímetros. La fluorescencia de las fibroínas de seda/QD's obtenidas puede ajustarse desde el verde al infrarrojo cercano (NIR) cambiando el tamaño del QD.



**Figura 2.** Sedas puras e incorporadas con una capa de puntos cuánticos verdes, amarillos, rojos e infrarrojos cercanos, mostrando (a) campo brillante y (b) imágenes fluorescentes, y (c, d) mismas muestras cubiertas con una piel de cerdo sin pelo de ~3,5 mm de espesor.

Las sedas incorporadas con una sola capa de QD conservan buenas propiedades mecánicas próximas a las de las sedas originales. Estas sedas fluorescentes pueden presentar baja toxicidad para animales y seres humanos si se utilizan *in vitro* en condiciones neutras o alcalinas, debido a que se liberó una cantidad muy pequeña de iones  $\text{Cd}^{2+}$  y  $\text{Te}^{2-}$ . El proceso de preparación de estas sedas fluorescentes es diferente

de las sedas coloreadas con tintes orgánicos y los métodos transgénicos tradicionales. Sin embargo, debe ser investigado en el futuro la prevención de la liberación de pequeñas cantidades de iones tóxicos  $\text{Cd}^{2+}$  y  $\text{Te}^{2-}$  para su aplicación, principalmente para el área médica.

Han *et al.*<sup>21</sup> reportan la síntesis *in situ* de nanopartículas en forma de cadenas y hexágonos de CdS sobre la superficie de fibroína de seda a temperatura ambiente. Los autores mencionan que la fibroína sirvió como sustrato reactivo, no solo para la formación de las nanopartículas de CdS, sino que simultáneamente también dirige la deposición. Los dos patrones de nanopartículas de CdS presentan diferente fotoluminiscencia. La emisión de las nanopartículas en forma de cadena es similar a la de los puntos cuánticos (QD) de CdS independientes. Mientras que las nanopartículas en forma de hexágonos muestran una emisión desplazada hacia el rojo y un pico de emisión mas amplio respecto a los QD-CdS independientes. Mencionan que la fibroína de seda con el CdS nanoestructurado tiene una amplia aplicación en distintos campos de la ciencia.

## **2.2 Síntesis y caracterización de compuestos de estaño derivados de bases de Schiff con aminoácidos.**

La síntesis de compuestos de organoestaño derivados de bases de Schiff con aminoácidos ha sido estudiada ampliamente en las últimas décadas, empleando principalmente metanol y etanol como medio de reacción, sin embargo hasta la fecha los procedimientos involucran aun la utilización de disolventes orgánicos carcinogénicos tales como tolueno y benceno, en tiempos de reacción considerablemente altos por la utilización de varios pasos durante la síntesis. Por ejemplo, Singh *et al.*<sup>5</sup> en el 2012 realizaron la síntesis de compuestos de estaño hexacoordinados derivados del triptófano, alanina, y valina, evaluando sus propiedades antibacteriales; la síntesis se realizó en dos etapas, comenzando con la formación de los ligantes tridentados, usando metanol como medio de reacción, el

---

cual se llevó a reflujo de 6 a 8 horas; una vez purificados los ligantes se prosiguió la formación de los compuestos, con la reacción de estos con óxido de dibutil estaño a reflujo en una mezcla de benceno/metanol (3:1) como medio de reacción en tiempos de 6 a 8 h, con rendimientos del 67 al 89%.

Además, Aman *et. al.*<sup>6</sup> en el 2013 reportan la síntesis de compuestos de estaño hexa y pentacoordinados; la síntesis la realizan en dos pasos, iniciando con la formación del ligante tridentado, mediante la reacción de condensación entre la glicina y alanina con el 2-hidroxinaftaldehído a reflujo en una mezcla de etanol/agua (2:1) por 2 h; como segundo paso realizaron la síntesis de los compuestos entre los respectivos ligantes y el tetraisopropóxido de estaño (1:1), elaborado *in situ* a partir de SnCl<sub>4</sub>, a reflujo de benceno por un tiempo de reacción de 8 a 10 h, obteniendo rendimientos químicos del 58 al 76 %.

Recientemente, en el 2017, Baul *et. al.*<sup>7</sup> reportan la síntesis de compuestos organoestaño hexa y pentacoordinados derivados de bases de Schiff con aminoácidos y evalúan sus efectos biológicos, para lo cual sintetizan primero una serie de ligantes tridentados empleando metanol a reflujo como medio de reacción durante un tiempo de 5 h, para continuar con la reacción de los complejos en tolueno por 4 h más, empleando algunos cloruros de estaño como precursor del átomo Sn, obteniendo rendimientos de reacción del 46 al 81%. Nuevamente Baul *et. al.*<sup>8</sup> en el mismo año reportan la síntesis de compuestos organoestaño pentacoordinados derivados del triptófano, aquí la síntesis se genera en tres pasos: primero elaboran una sal de sodio junto con el aminoácido en un medio acuoso, siguiendo con la formación de la base de Schiff con distintos aldehídos en metanol a reflujo con tiempos de 2 a 4 h, y por último, la formación de los compuestos con el correspondiente derivado de estaño, empleando metanol y tolueno a reflujo como medio de reacción por 4 a 6 h, con rendimientos del 57 al 77%.

Es evidente que la síntesis de bases de Schiff derivadas de aminoácidos y después emplearlas como ligantes para la formación de compuestos organoestaño ha sido explorada ampliamente, sin embargo también existen reportes donde realizan la

síntesis de este tipo de compuestos en un solo paso o reacción por multicomponentes, donde efectúan una síntesis química más amigable con el medio ambiente, reduciendo el uso de solventes orgánicos, tiempos de reacción mas cortos y menor consumo energético.

Por ejemplo, Farfán *et al.*<sup>9</sup> en el 2010 reportan compuestos de estaño pentacoordinados, derivados de bases de Schiff tridentadas empleando una serie de aminoácidos con óxido de dibutil y difenil estaño, empleando como medio de reacción metanol a reflujo durante 5 h en el caso de óxido dibutil estaño y por 12 h cuando se emplea óxido difenil estaño. También existe el reporte de Camacho *et al.*<sup>10</sup> en el que realizan una síntesis por multicomponentes de compuestos organoestaño pentacoordinados derivados de la histidina, manteniendo a reflujo una mezcla de tolueno:etanol (3:1) con el correspondiente aldehído, L-histidina y el derivado de estaño por 24 h, con rendimientos del 15 al 47%.

Dentro de las principales técnicas de caracterización de compuestos organoestaño, se encuentra la resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ , la difracción de rayos X de monocristal, la espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo y evaluar sus propiedades fotofísicas, las cuales juntas son una herramienta ideal para la caracterización inequívoca de este tipo de materiales.

Una prueba fehaciente de la formación del compuesto es con la señal de RMN de  $^1\text{H}$  en el rango de 7.5-9.5 ppm, la cual revela la presencia del fragmento imino.<sup>3</sup> Adicionalmente, la coordinación con el átomo de estaño es confirmada por pequeños picos de acoplamiento asociados al pico de  $\text{H}-\text{C}=\text{N}$ ; este acoplamiento spin-spin entre el protón azometino y los núcleos de estaño,  $^3J(\text{Sn}-\text{N}=\text{CH})$ , presenta constantes de acoplamiento en el intervalo de 50-70 Hz, valores que están de acuerdo con un acoplamiento magnético entre el núcleo de estaño situados en una transposición con respecto al protón de azometino.<sup>9,10</sup>

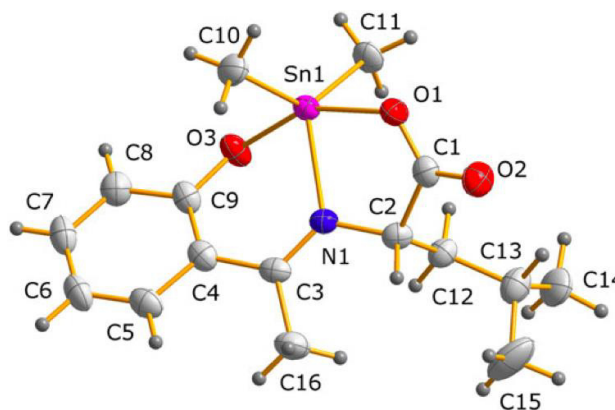
La RMN de  $^{13}\text{C}$  muestra en general que el pico de resonancia del carbono carboxilo aparece en el rango de 170 a 177 ppm, mientras que la señal del carbono

imino en el rango de 166 a 175 ppm.<sup>5-10</sup> Los valores de constantes de acoplamiento  $^1J(^{13}\text{C}-^{117/119}\text{Sn})$  son de gran importancia en la estimación del modo de coordinación del átomo de estaño. Los valores de  $^1J$  (en solución) pueden estar relacionados con el número de coordinación de estaño.<sup>10</sup> Por lo tanto, estos valores son una evidencia cualitativa de la estructura del compuesto organoestaño(IV). Los iones organoestaño pentacoordinados(IV) muestran valores de  $^1J$  entre 450-610 Hz, mientras que los iones de organoestaño tetracoordinados(IV) muestran valores en el rango 325-440 Hz.<sup>10,26</sup>

Comúnmente, con el fin de proporcionar pruebas adicionales de las estructuras propuestas de los compuestos organoestaño, se analizan los espectros de RMN  $^{119}\text{Sn}$ .<sup>5-10</sup> Los desplazamientos químicos  $^{119}\text{Sn}$  son extremadamente dependientes del número de coordinación del átomo de estaño, para compuestos tetracoordinados se encuentran entre  $\delta +200$  y  $\delta -60$  ppm; para compuestos pentacoordinados se encuentran en el rango de  $\delta -90$  hasta  $\delta -200$  ppm y compuestos hexacoordinados caen en el rango de  $\delta -210$  hasta  $\delta -400$  ppm.<sup>5</sup> La naturaleza de los grupos directamente coordinados con el metal también afecta al desplazamiento químico en  $^{119}\text{Sn}$ , por ejemplo, para compuestos pentacoordinados derivados de dibutilestaño exhiben valores de  $\delta(^{119}\text{Sn})$  en el rango de  $-190$  a  $-200$  ppm y compuestos derivados de difenilestaño presenta valores de  $\delta(^{119}\text{Sn})$  entre  $-330$  y  $-350$  ppm.<sup>9,10</sup>

Por otro lado, se ha informado de que los compuestos organoestaño con grupos carboxilatos tienen frecuentemente estructuras diméricas o poliméricas que resultan de puentes intermoleculares mediante átomos de oxígeno del carboxilo. Por el contrario, los compuestos organoestaño con sustituyentes dibutilo o difenilo con ligandos tridentados rígidos tienden a existir como especies monoméricas.<sup>9,27</sup> Esto anterior se puede saber mediante el análisis de rayos X de monocristal, donde se puede conocer la estructura molecular de los respectivos compuestos. Comúnmente este análisis revela que en el estado sólido, la geometría de coordinación de compuestos organoestaño pentacoordinados con ligantes tridentados del tipo ONO,

como bases de Schiff con aminoácidos, se describe mejor como bpirámide trigonal (TBP) ligeramente distorsionada, posicionando a los dos átomos de oxígeno del mismo ligando, es decir, el oxígeno fenólico y el carboxílico, ocupan las posiciones axiales, mientras que el nitrógeno de la imina y los átomos de carbono sustituyentes completan las posiciones ecuatoriales (Figura 3). Además mediante esta técnica se puede corroborar el enlace de coordinación  $N \rightarrow Sn$ , que se comúnmente tiene una longitud alrededor de  $2.15 \text{ \AA}$ .<sup>5-10</sup>



**Figura 3.** Estructura cristalina de compuesto organoestaño pentacoordinado derivado de base de Schiff con aminoácidos.

Otras técnicas que complementan la caracterización de compuestos organoestaño son la espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) y espectroscopía de infrarrojo. En la primera, cuando el pico del ion molecular corresponde con la estructura propuesta, brinda información valiosa ya que se trata del peso molecular del compuesto, además realizando una ampliación del ion molecular dentro de los espectro registrados, la presencia del átomo de estaño se detecta fácilmente debido a su abundancia isotópica, demostrando que este átomo está presente en la molécula.<sup>10,28</sup> La espectroscopia de infrarrojo es una técnica de caracterización valiosa, ya que de manera rápida podemos evaluar la síntesis de los compuestos. Las vibraciones de estiramiento  $C=N$  del grupo azometino para compuestos organoestaño están el rango de  $1600-1650 \text{ cm}^{-1}$ , lo cual indica de

preliminar la formación de la base Schiff.<sup>3</sup> Vale la pena mencionar que los compuestos muestran dos picos de frecuencias  $\nu(\text{Sn-O})$  débiles en el rango de 600 a 700  $\text{cm}^{-1}$ , esto es evidencia para explicar los dos diferentes enlaces Sn-O. Este dato es consistente con una configuración bipirámide trigonal para el átomo de estaño.<sup>9</sup>

Al evaluar sus propiedades ópticas, las diversas bandas observadas son asignadas a transiciones interligando y a transiciones de transferencia de carga  $n \rightarrow \pi^*$  de acuerdo con sus energías e intensidades. Los compuestos exhiben una banda de baja energía en el rango de 370 a 420 nm atribuido a la transición  $n \rightarrow \pi^*$  del grupo carboxilato y el grupo cromóforo azometino. Generalmente, la presencia de un desplazamiento batocrómico es observado en las transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  en el espectro de los compuestos de organoestaño respecto a los ligantes libres, causado por las interacciones electrónicas metal-ligando. Esto claramente indica la coordinación del nitrógeno azometino con el átomo de estaño. Adicionalmente, una banda a 350-300 nm atribuido a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  debido a la transferencia de carga intramolecular que tiene lugar dentro del segmento aromático del ligante.<sup>29,30</sup>



## **CAPÍTULO 3**

### **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3. Hipótesis y Objetivos**

#### **3.1 Hipótesis**

Se puede llevar a cabo la síntesis de compuestos de estaño luminiscentes derivados de bases de Schiff con aminoácidos, mediante la síntesis asistida por microondas y reacción por multicomponentes, los cuales tendrán las características adecuadas para realizar la producción de fibroína de seda luminiscente, siendo un material con potencial aplicación en la ingeniería de tejidos.

### 3.2 Objetivo General

Obtener fibroína de seda luminiscente con compuestos organoestaño luminiscentes derivados de bases de Schiff con aminoácidos, sintetizados mediante reacción por multicomponentes y asistida por microondas.

#### 3.2.1 Objetivos específicos

1. Sintetizar los compuestos de estaño luminiscentes derivados de bases de Schiff con aminoácidos mediante reacción por multicomponentes y asistida por microondas.
2. Caracterizar los compuestos mediante técnicas de espectroscopia de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), espectrometría de masas de alta resolución (EMAR), difracción de Rayos X de monocristal, estudio de fluorescencia y determinación de rendimiento cuántico ( $\Phi$ ),
3. Determinar la citotoxicidad *in vitro* de soluciones acuosas con concentraciones de 0.1 a 10% (w/v) de los compuestos de estaño, mediante la técnica de azul alamar.
4. Obtener la fibroína luminiscente con la integración de los compuestos organoestaño por medio de un método de inmersión.
5. Caracterizar la seda luminiscente mediante microscopia confocal.
6. Realizar modelado computacional para conocer las posibles interacciones entre los compuestos organoestaño y la fibroína de seda.
7. Determinar la concentración del compuesto luminiscente presente en la fibroína.

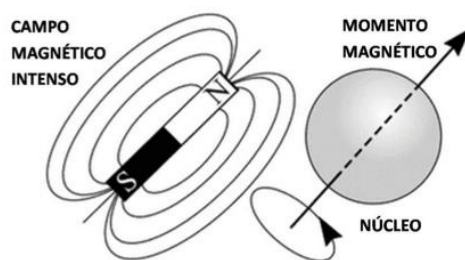
## **CAPÍTULO 4**

### **TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN**

## 4. Técnicas de caracterización

### 4.1 Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un método espectroscópico de análisis no destructivo, que se basa en la absorción de energía de radiación electromagnética por parte de núcleos atómicos que tienen un momento magnético (Figura 4). Dicha absorción ocurre a frecuencias características que dependen del tipo de núcleo ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{119}\text{Sn}$ ) y del entorno molecular en que se encuentran y solo tiene lugar en presencia de un campo magnético intenso.



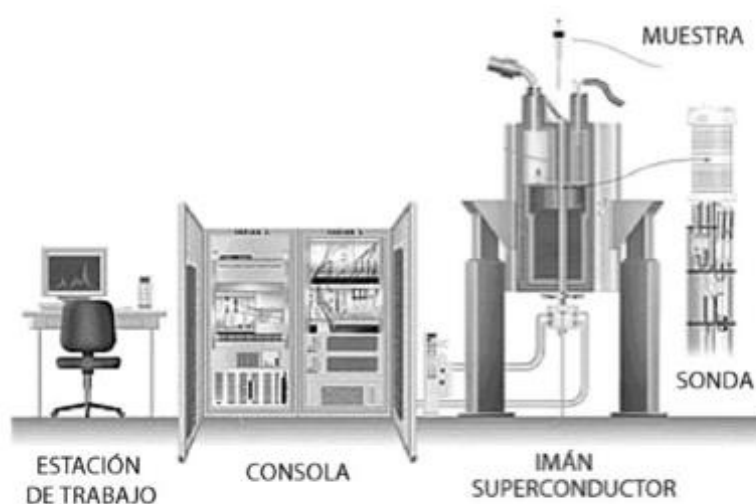
**Figura 4.** Esquema del fundamento de la RMN.

Los momentos magnéticos de los distintos núcleos, en presencia de un campo magnético externo, se alinean respecto a dicho campo externo. Solo cuando se les aplica un pulso de radiofrecuencia, perpendicular al campo magnético externo, se les aparta del estado de equilibrio y así se observa su vuelta al mismo y se detecta la señal que genera.<sup>31</sup>

Un equipo de RMN consta de numerosos componentes, pero los más importantes o esenciales son: un campo magnético estable, intenso y homogéneo para polarizar los espines; una sonda compuesta por una o varias bobinas tanto para la excitación como la detección de los espines; un transmisor de radiofrecuencia de alta potencia para producir los pulsos y así generar la excitación; un programa de pulsos que controle con precisión los tiempos de los pulsos y entre pulsos; un sistema de

detección para amplificar y detectar la respuesta; un digitalizador que convierta la señal en una forma que permita almacenarla en un ordenador y por ultimo un ordenador para el control de todo el sistema y para el procesado de la señal.

En la Figura 5 se representa un esquema básico de un espectrómetro de RMN, en el aparecen la sonda, el imán superconductor, la estación de trabajo y la consola. Dentro de esta última se engloban la mayoría de los sistemas electrónicos y sistemas periféricos que controlan el imán y la sonda.



**Figura 5.** Esquema básico de un equipo de RMN.

El imán es el elemento clave del espectrómetro y el que va a proporcionar el campo magnético. Además, dicho imán debe cumplir unas condiciones en cuanto a la intensidad, la homogeneidad y la estabilidad del campo magnético que puede generar.

#### 4.2 Espectrometría de masas de alta resolución

La espectrometría de masas, es una técnica de análisis cualitativo, de amplia utilización para la determinación de estructuras orgánicas, por si sola o en

combinación con otras técnicas de espectrofotometría. Está basada en la obtención de iones a partir de moléculas orgánicas en fase gaseosa; una vez obtenidos estos iones, se separan de acuerdo con su masa y su carga, y finalmente se detectan por medio de un dispositivo adecuado.

Cuando una molécula se somete a ionización por impacto electrónico en un espectrómetro de masas el proceso primario consiste en la abstracción de un electrón para dar un catión-radical. Este catión-radical se trata del ión molecular y tendrá mayor o menor tendencia a fragmentar en función de su estabilidad. Los iones moleculares muy estables tendrán poca tendencia a fragmentar y serán muy abundantes. Al ión más abundante del espectro se le denomina pico base. Los fragmentos más abundantes de un espectro de masas nos dan una información valiosísima sobre la estructura de la molécula.

Un espectro de masas será, en consecuencia, una información bidimensional que representa un parámetro relacionado con la abundancia de los diferentes tipos de iones en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos. La gran ventaja de la espectrometría de masas de alta resolución con respecto a la de baja resolución está en la mayor precisión y exactitud de la masa debido a las mayores prestaciones de sus analizadores, cuádrupolo-tiempo de vuelo y sector magnético en nuestro caso. Estos permiten una identificación inequívoca de la masa exacta de un compuesto.

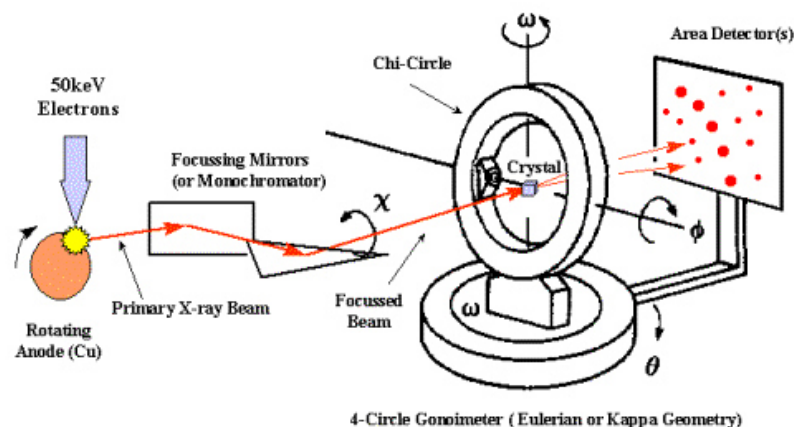
### **4.3 Rayos X de monocristal**

La difracción de rayos X de monocristal es una técnica instrumental no destructiva para la determinación de estructuras cristalinas, que alcanza resolución atómica. Se trata de una de las técnicas más precisas y completas para caracterizar cualquier tipo de sustancia, independientemente de su composición química.

La difracción de rayos X de monocristal es un método cristalográfico para la determinación de estructuras a nivel atómico. Cuando el haz de rayos X incide sobre la muestra cristalina se produce el fenómeno de difracción debido a que la longitud de

---

onda de esta radiación es del mismo orden de magnitud que las distancias interatómicas (Figura 6). Esta difracción tiene lugar si existe una disposición ordenada de átomos y si se cumplen las condiciones de la Ley de Bragg, que relaciona la longitud de onda de los rayos X y la distancia interatómica con el ángulo de incidencia del haz difractado.



**Figura 6.** Fenómenos producidos un equipo de rayos X de monocristal.

Las intensidades y posiciones de los rayos difractados nos permiten obtener el mapa tridimensional de densidades electrónicas de la muestra después del tratamiento matemático de los datos recogidos. A partir de este mapa se infiere un modelo atómico que posteriormente debe ser comparado con los datos experimentales y refinados hasta que se alcancen unos buenos factores de acuerdo y se conozca con la mayor precisión posible tanto la naturaleza como la posición de los átomos que componen el sólido cristalino analizado.

Tener la estructura de la molécula significa saber cómo se enlazan los átomos, saber cuál es la geometría de la molécula, cuál es la longitud de tal enlace, y mucha más información. Pero lo más importante es que se genera un contenido muy rico; al conocer la estructura de la molécula, tenemos una caracterización que prácticamente es total.



## 4.4 Espectroscopia de infrarrojo

Esta espectroscopia se fundamenta en la absorción de la radiación infrarroja por las moléculas en vibración. Una molécula absorberá la energía de un haz de luz infrarroja cuando dicha energía incidente sea igual a la necesaria para que se dé una transición vibracional de la molécula. Es decir, la molécula comienza a vibrar de una determinada manera gracias a la energía que se le suministra mediante luz infrarroja.<sup>32</sup>

En principio, cada molécula presenta un espectro IR característico (huella dactilar), debido a que todas las moléculas (excepto las especies diatómicas homonucleares como O<sub>2</sub> y Br<sub>2</sub>) tienen algunas vibraciones que, al activarse, provocan la absorción de una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo.

De esta forma, analizando cuales son las longitudes de onda que absorbe una sustancia en la zona del infrarrojo, podemos obtener información acerca de las moléculas que componen dicha sustancia.

## 4.5 Propiedades ópticas

### 4.5.1 Espectroscopía UV-Vis

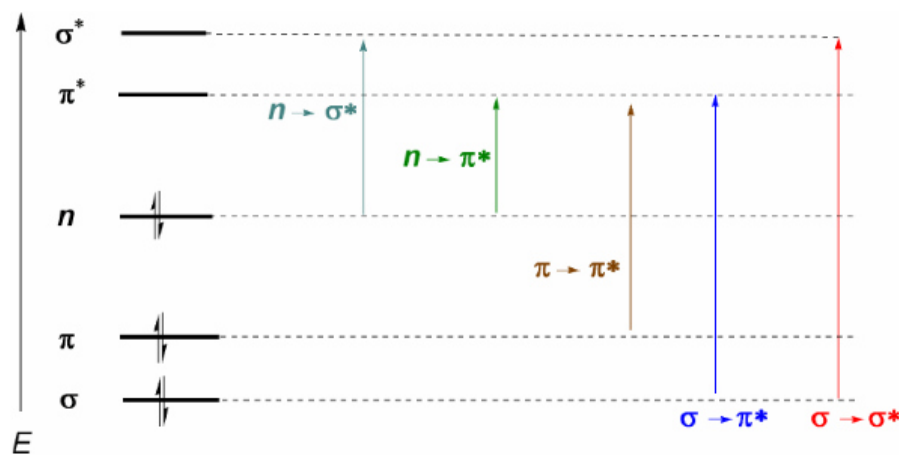
La espectroscopia UV-Vis fue uno de los primeros métodos físicos que se aplicaron al análisis cuantitativo y a la determinación de estructuras moleculares.<sup>33</sup>

La absorción de radiación ultravioleta o visible proviene de la excitación de los electrones enlazantes y como en consecuencia, las longitudes de onda de los picos de absorción pueden correlacionarse con los tipos de enlaces que existen en las especies en estudio. La espectroscopia de absorción molecular es por tanto valiosa para la identificación de los grupos funcionales de una molécula. Sin embargo, son más importantes las aplicaciones de la espectroscopia de absorción UV-Vis para la

determinación cuantitativa de compuestos que contienen grupos absorbentes o también llamados cromóforos.

Los cromóforos son grupos no saturados, con una gran cantidad de electrones responsables de la absorción de la radiación UV y Vis. Esta absorción de energía origina transiciones electrónicas y la consabida formación de los estados excitados. En base al tipo de transiciones electrónicas que ocurran, se pueden clasificar las especies absorbentes y, además, es posible correlacionar el comportamiento espectral de una determinada especie con sus características químicas.

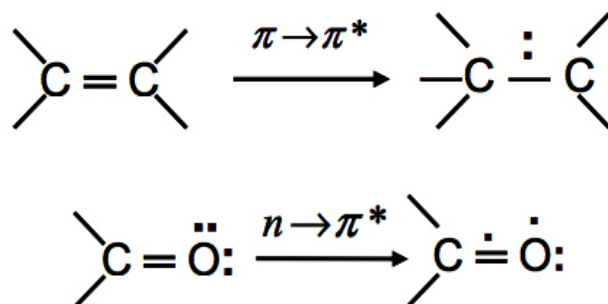
A continuación se describen cada una de las transiciones electrónicas involucradas en la espectroscopia UV-Vis en orden decreciente de energía:  $\sigma \rightarrow \sigma^* > n \rightarrow \sigma^* > \pi \rightarrow \pi^* > n \rightarrow \pi^*$ .<sup>34</sup> Estas transiciones son mostradas en la Figura 7.



**Figura 7.** Niveles de energía de los orbitales moleculares  $n$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$ ,  $\sigma^*$ ,  $\pi^*$  y transiciones electrónicas permitidas.

**Transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  y  $\pi \rightarrow \pi^*$ .** La mayoría de las aplicaciones de la espectroscopia de absorción a compuestos orgánicos se basa en transiciones de electrones  $n$  o  $\pi$  al estado excitado  $\pi^*$ , ya que las energías que se requieren para estos procesos conducen a picos de una región espectral conveniente experimentalmente (200 a 700 nm). Las transiciones  $n \rightarrow \pi^*$ , dependen del átomo al que se encuentran

unidos los electrones no compartidos. Las moléculas con grupos carbonilo presentan transiciones de este tipo. Las  $\pi \rightarrow \pi^*$  transiciones ocurren en compuestos que contienen uno o más grupos funcionales insaturados como  $C=C$ ,  $C\equiv C$ ,  $C=O$ ,  $NO_2$ , entre otros (Figura 8). Ambas transiciones requieren la presencia de un grupo funcional que suministre los orbitales  $\pi$ . Hablando estrictamente es a estos centros absorbentes insaturados a los que se les aplica el término de cromóforos.



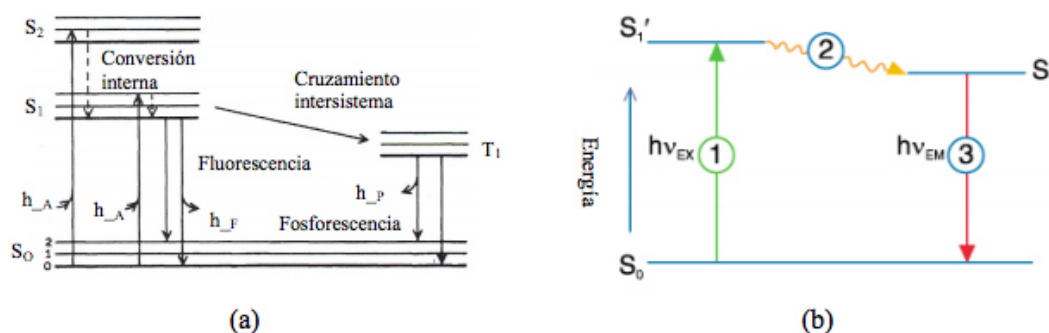
**Figura 8.** Transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$  correspondientes a dobles enlaces y grupos carbonilo, respectivamente.

#### 4.5.2 Espectroscopia de fluorescencia

La espectroscopia de fluorescencia, también llamada espectrofotometría, es un tipo de espectroscopia electromagnética, la cual analiza la fluorescencia de una muestra. Esto involucra el uso de un haz de luz comúnmente de luz ultravioleta, que excita a los electrones en las moléculas de ciertos componentes y causa entonces la emisión de luz; típicamente, pero no necesariamente, luz visible. Su técnica complementaria es el espectro de absorción el cual nos arroja datos de manera cualitativa y cuantitativa. El equipamiento que mide la fluorescencia es llamado fluorómetro o fluorímetro.

Las moléculas tienen varios estados referidos a los niveles de energía. La espectroscopia de fluorescencia se preocupa fundamentalmente de estados electrónicos y vibratorios. En espectroscopia de fluorescencia, las especies son las

primeras en ser excitadas mediante la absorción de un fotón, desde su de estado electrónico fundamental, a uno de los diversos estados vibratorios en el estado electrónico excitado. Las colisiones con otras moléculas causan a la molécula excitada la pérdida de energía vibratoria hasta que alcanza el menor estado vibratorio del estado electrónico excitado. Este proceso es a menudo visualizado con el diagrama de Jablonski (Figura 9).

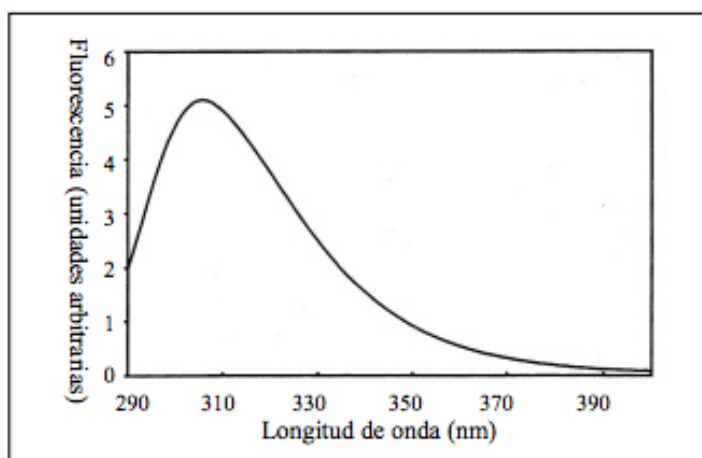


**Figura 9.** Diagrama de Jablonski. Ilustra el proceso involucrado en la creación de un estado excitado singulete por absorción óptica y subsecuente emisión de fluorescencia. Los estados basales, primer excitado singulete y segundo excitado singulete se representan con  $S_0$ ,  $S_1$  y  $S_2$ , respectivamente. Las transiciones entre los estados se dibujan como líneas verticales para ilustrar la naturaleza instantánea de la absorción de la luz. (a) Las líneas horizontales numeradas denotan los niveles vibratorios. (b) 1: Excitación; 2: Conversión interna; 3: Emisión por fluorescencia.

La molécula luego vuelve a declinar a uno de los varios niveles de vibración del estado electrónico fundamental emitiendo un fotón en el proceso. Como las moléculas pueden decaer en cualquiera de los varios niveles vibratorios en el estado fundamental, los fotones emitidos tendrán entonces diferentes energías, y de este modo diferentes frecuencias. Por tanto, por el análisis de las diferentes frecuencias de luz emitidas en la espectroscopia de fluorescencia junto con sus intensidades relativas, la estructura de los diferentes niveles vibratorios puede ser determinada. En un experimento típico, las diferentes longitudes de onda de luz fluorescente emitidas

por una muestra se miden usando un monocromador, sosteniendo la luz excitada en una longitud de onda constante.

La luz emitida por una molécula a partir de su estado excitado singulete en su nivel vibracional más bajo,  $S_1(0)$ , corresponde a la diferencia de energía de éste con un nivel vibracional de  $S_0$ . Habrá un espectro de energía de los fotones que fluorescen, y este espectro (Figura 10) es el que se mide en el espectrofluorímetro. La longitud de onda  $\lambda_0$  corresponde a la transición radiativa de  $S_1(0)$  a  $S_0(0)$ . Esta es la transición de energía más grande y es la diferencia de energía entre estos dos estados. En  $\lambda_{\max}$ , la longitud de onda corresponde a la intensidad de fluorescencia más alta, la transición de  $S_1(0)$  a  $S_0(n)$  representa la transición radiativa más probable entre estos dos estados.



**Figura 10.** Espectro de fluorescencia típico que representa la distribución de fotones de  $S_1(0)$  a diferentes niveles vibracionales del estado basal,  $S_0$ .

Los datos del espectro de fluorescencia se presentan generalmente en un espectro de emisión de fluorescencia, que es un gráfico de las intensidades de fluorescencia versus longitudes de onda (nanómetros). Los espectros de emisión varían ampliamente y son dependientes de la estructura química del fluoróforo y del solvente en cual está disuelto.

#### 4.5.3 Rendimiento cuántico

El rendimiento cuántico o la eficacia cuántica de la fluorescencia es simplemente relación entre el número de moléculas que emiten fluorescencia respecto al número total de moléculas excitadas. Las moléculas altamente fluorescentes, por ejemplo, la fluoresceína, tienen eficiencias cuánticas que, en ciertas condiciones, se aproximan a 1 (100%) que es el máximo rendimiento cuántico de fluorescencia; esto significa que cada fotón absorbido resulta en un fotón emitido.<sup>35</sup>

$$\Phi = \frac{\text{\# de fotones emitidos}}{\text{\# de fotones absorbidos}}$$

Sin embargo compuestos con rendimientos cuánticos de 0.10 se consideran aún bastante fluorescentes.

## **CAPÍTULO 5**

### **DETALLES EXPERIMENTALES**

## 5. Sección Experimental

### 5.1 Reactivos y equipos

La realización de este proyecto de tesis se llevó a cabo en el Laboratorio de Materiales III, en la División de Estudios de Posgrado de Facultad de Ciencias Químicas de la UANL. Los reactivos que se utilizaron para la síntesis de los compuestos de estaño fueron adquiridos de la casa comercial Aldrich. La caracterización molecular de los compuestos de estaño se realizó en diferentes equipos localizados en la Facultad de Ciencias Químicas y Medicina de la UANL, y en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN) (Tabla 2).

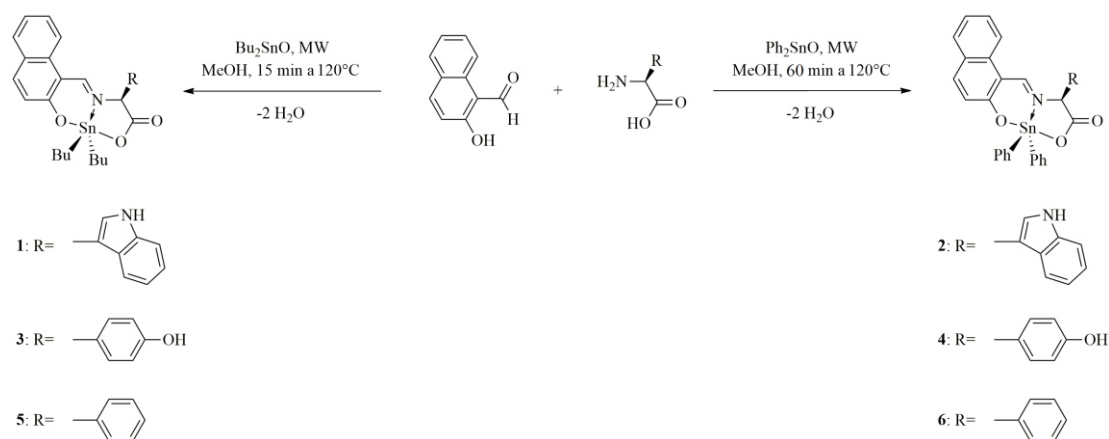
**Tabla 2.** Lista de Equipos y su ubicación.

| <b>Análisis</b>                                                                  | <b>Equipo</b>                                       | <b>Ubicación</b>                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Espectro de masa</b>                                                          | AB Sciex API 2000 <sup>TM</sup><br>Sistema LC/MS/MS | CINVESTAV-IPN<br>(DF)                 |
| <b>Difracción de Rayos-X</b>                                                     | Bruker SMART APEX CCD                               |                                       |
| <b>Espectros de IR</b>                                                           | IR 1600 PerkinElmer                                 | Facultad de Ciencias<br>Químicas-UANL |
| <b>Espectros de absorción<br/>UV-Vis</b>                                         | Espectrofotometro:<br>PerkinElmer Lambda 365        |                                       |
| <b>Espectros de emisión</b>                                                      | Horiba Scientific Fluorolog-3                       |                                       |
| <b>Espectros de RMN de <sup>1</sup>H,<br/><sup>13</sup>C y <sup>119</sup>Sn.</b> | Bruker Advance DPX-400                              | Facultad de Medicina-<br>UANL         |



## 5.2 Síntesis General

La síntesis de los compuestos de estaño 1-6 se realizó por síntesis por multicomponentes en un reactor de microondas marca AntonPaar Monowave 300® a un poder de 40 W y 20 bars, a través de una reacción de condensación entre el 2-hidroxinaftaldehído con los respectivos aminoácidos; triptófano, tirosina y fenilalanina, en un tiempo reacción de 15 minutos cuando emplea como precursor metálico el óxido de dibutil estaño (**1**, **3** y **5**) y de 60 minutos cuando se emplea óxido de difenil estaño (**2**, **4** y **6**), en todos los casos se utilizó metanol como disolvente a una temperatura de 120°C (Esquema 1). El progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía de capa fina cada 5 minutos y purificados por el método de cristalización lenta en el mismo disolvente.

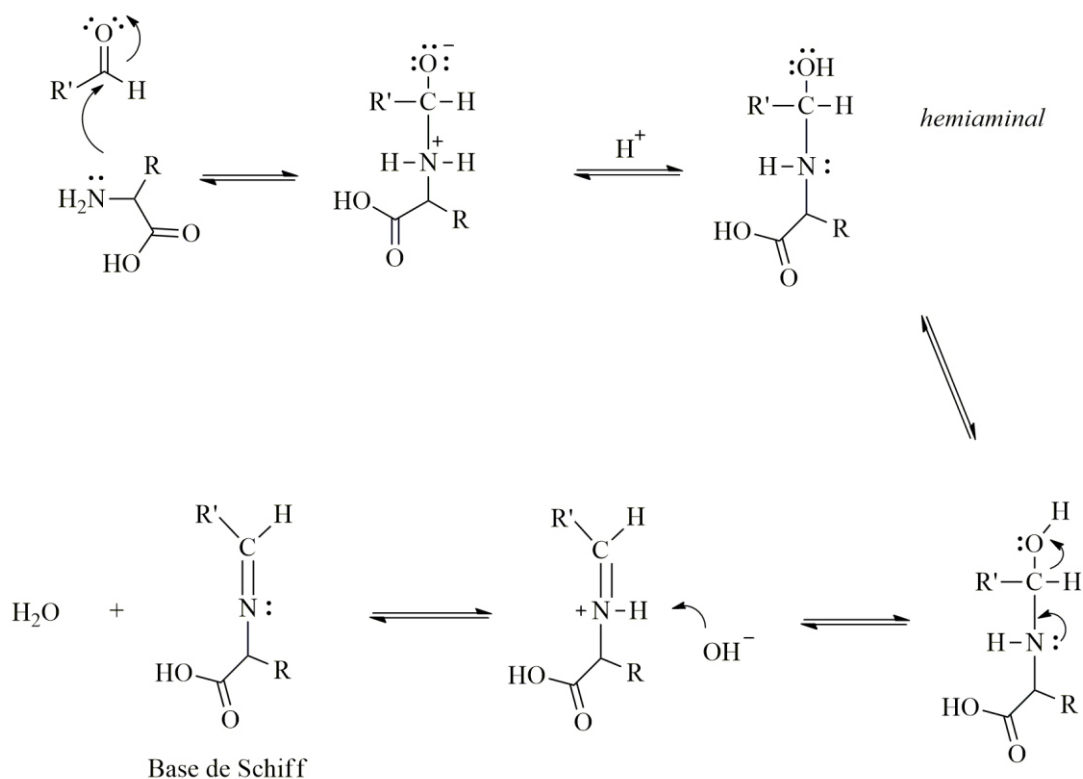


**Esquema 1.** Ruta general de síntesis para los compuestos de estaño 1-6.

## 5.3 Mecanismo de reacción propuesto para los compuestos de estaño

El mecanismo de reacción de los compuestos de estaño comienza con la formación de la base Schiff mediante la adición nucleófila de la amina del respectivo aminoácido al grupo carbonilo del aldehído. El ataque de la amina, seguido de la protonación del átomo de oxígeno (y de la desprotonación del átomo de nitrógeno), da lugar a un intermediario estable denominado carbinolamina. La

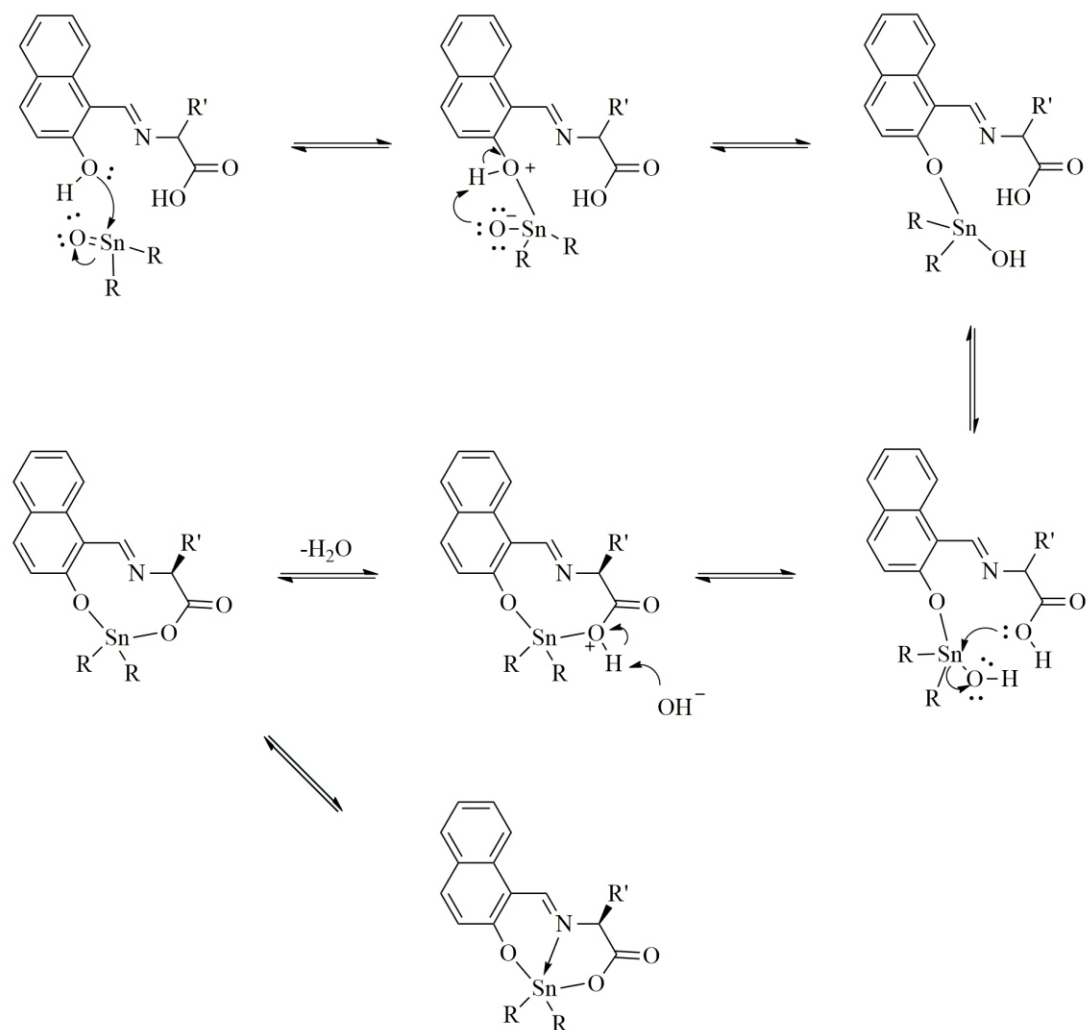
carbinolamina se transforma en una imina mediante la pérdida de agua y la formación de un doble enlace (deshidratación). La prolongación del grupo hidroxilo lo transforma en un buen grupo saliente ( $\text{H}_2\text{O}$ ). El catión resultante está estabilizado por una estructura de resonancia con todos los octetos completos y con la carga positiva localizada en el nitrógeno. La pérdida de un protón da lugar a la imina, en la cual por efecto de resonancia existe una transferencia del protón de la amina secundaria y el grupo carbonilo, obteniendo así una especie en equilibrio (Esquema 2).



**Esquema 2.** Mecanismo general de reacción para la formación de la base de Schiff.

Se propone el átomo de oxígeno perteneciente al naftol cede su par de electrones al estaño, seguido de protonación del átomo de oxígeno del óxido para formar un  $-\text{OH}$ . Después, se presenta un ataque del par de electrones libres del oxígeno del  $-\text{OH}$  del aminoácido al átomo de estaño para liberar un  $\text{OH}$  cargado

negativamente el cual finalmente se protona para compensar las cargas y para dar lugar a la pérdida de una molécula de agua. Y finalmente, el par de electrones de nitrógeno son cedidos al átomo de estaño para la formación de los compuestos es la formación del enlace de coordinación  $N \rightarrow Sn$  (Esquema 3).



**Esquema 3.** Mecanismo general de reacción para la formación de los compuestos de estaño.

## 5.4 Caracterización

### 5.4.1 Espectroscopia de infrarrojo (IR).

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro de FT-IR Bruker modelo Tensor 27 equipado con un accesorio Pike Miracle<sup>TM</sup> ATR con un cristal de reflexión simple de ZnSe.

### 5.4.2 Espectrometría de masas de alta resolución (EMAR).

Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos por cromatografía de líquidos con analizador de tiempo de vuelo y detector de masas en un equipo Agilent Technologies, empleando ionización química a presión atmosférica (APCI) como fuente de iones y un analizador de tiempo de vuelo (TOF) para la separación de estos.

### 5.4.3 Resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$  de los compuestos de estaño **1-6** se han registrado con un espectrómetro Bruker Advance DPX-400:  $^1\text{H}$  (399.78 MHz),  $^{13}\text{C}$  (100.52 MHz) y  $^{119}\text{Sn}$  (149 MHz). Para todos los compuestos se utilizó como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Como referencia interna se ha utilizado tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento aparentes se han medido en Hertz (Hz).

### 5.4.4 Difracción de rayos X de monocristal (DRX).

Las estructuras de rayos X de fueron obtenidas mediante la colección del cristal y montado con aceite de N-paratona sobre un circuito criogénico, e inmediatamente se colocó en una corriente de nitrógeno a baja temperatura a 100(2) K. Los datos se registraron en un sistema detector de área Bruker SMART APEX CCD equipado con un refrigerador Oxford Cryosystems 700 Series Cryostream, un monocromador de grafito y un tubo sellado de enfoque fino utilizando  $\text{K}\alpha$  de Mo ( $l =$

0,71073 Å). Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos utilizando SHELXS-97<sup>36</sup> y refinado contra F2 en todos los datos por mínimos cuadrados de matriz completa con SHELXL-9.<sup>37</sup> Todas las manipulaciones del software se realizaron bajo el programa de entorno WIN-GX.<sup>38</sup> Todos los átomos más pesados se encuentran por diferencia del mapa de Fourier y refinado anisotrópicamente. Algunos átomos de hidrógeno son encontrados por el mapa de Fourier y refinados isotrópicamente.

#### 5.4.5 Espectroscopía UV-Vis.

La determinación de los espectros de absorción UV-Vis de los compuestos de estaño se realizaron a temperatura ambiente, en solución de  $\text{CHCl}_3$  grado espectroscópico, en un espectrofotómetro PerkinElmer Lambda 365, con lámparas de deuterio y de tungsteno, realizando barridos de 600 a 190 nm.

#### 5.4.6 Espectroscopía de fluorescencia.

Los espectros de emisión se determinaron solución de  $\text{CHCl}_3$  y a temperatura ambiente, en un fluorómetro Horiba Scientific Fluorolog-3, siendo excitados respecto a la longitud de onda mayor para cada compuesto determinado en la espectroscopia de absorción, realizando un barrido de 300 a 800 nm.

#### 5.4.7 Métodos computacionales

Las geometrías calculadas para un modelo de compuesto organoestaño-fibroína y sus monómeros separados se optimizaron en la fase gaseosa al nivel conjunto de base mixta<sup>39</sup> B97D<sup>40</sup>/6-31+G(d,p) + LANL2DZ, con un potencial de núcleo efectivo (ECP) aplicado al metal de transición. La energía de interacción del compuesto organoestaño-fibroína se calculó a nivel B97D/6-31+G(d,p) + LANL2DZ (incluyendo corrección de energía de punto cero), y comparada con cálculos de energía de punto único a MP2 / CcPVDZ + LANL2DZ nivel de base mixta establecido. Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando Gaussian09.<sup>41</sup>

### 5.5 Disposición de Residuos

La disposición de residuos generados en el laboratorio será de acuerdo al Procedimiento de manejo y gestión de Residuos Peligrosos establecidos en la Facultad de Ciencias Químicas como se indica en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Disposición de residuos generados en la FCQ.

| <b>Residuo</b>                   | <b>Tipo</b>                       | <b>Disposición</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| <b>Metanol, Hexano</b>           | Disolventes Orgánicos             | Contenedor C       |
| <b>Diclorometano, Cloroformo</b> | Disolventes Orgánicos Halogenados | Contenedor C       |
| <b>Sales inorgánicas</b>         | Sales                             | Contenedor A       |

## **CAPÍTULO 6**

### **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

## 6. Discusión y resultados

### 6.1 Síntesis

La formación de compuestos de estaño derivados de bases de Schiff de aminoácidos mediante el método asistido por irradiación de microondas resulta un método eficaz, teniendo rendimientos químicos altos en el rango de 94-99% con productos sólidos de color amarillo, además fueron determinados los puntos de fusión de los compuestos sintetizados en un aparato Electrothermal modelo Melt-Temp, los cuales se resumen junto con otras propiedades físicas y analíticas en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Datos físicos y analíticos de los compuestos de estaño 1-6.

| Comp. | Reactantes          |                                               |             | Color    | Rend.<br>(%) | P.F.<br>(°C) |
|-------|---------------------|-----------------------------------------------|-------------|----------|--------------|--------------|
|       | Metal               | Aldehído                                      | Aminoácido* |          |              |              |
| 1     | Bu <sub>2</sub> SnO | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> | Trp         | Amarillo | 99.03        | 160          |
| 2     | Ph <sub>2</sub> SnO | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> | Trp         | Amarillo | 96.45        | 201          |
| 3     | Bu <sub>2</sub> SnO | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> | Tyr         | Amarillo | 99.28        | 135          |
| 4     | Ph <sub>2</sub> SnO | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> | Tyr         | Amarillo | 94.71        | 227          |
| 5     | Bu <sub>2</sub> SnO | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> | Phe         | Amarillo | 98.99        | 220          |
| 6     | Ph <sub>2</sub> SnO | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> | Phe         | Amarillo | 95.06        | 105          |

\*Trp= Triptófano, Tyr= Tirosina, Phe= Fenilalanina.



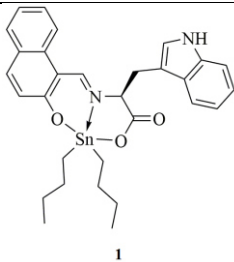

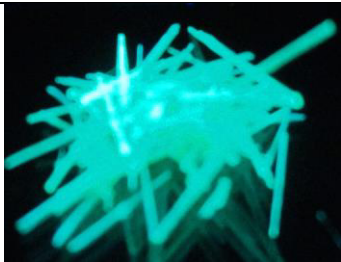
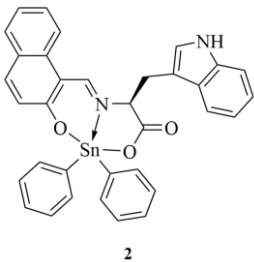

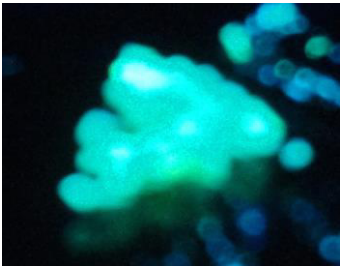
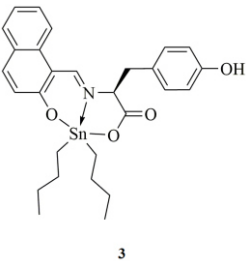


Además se realizaron pruebas de solubilidad para cada compuesto resultando que estos son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, los cuales resumen en la Tabla 5.

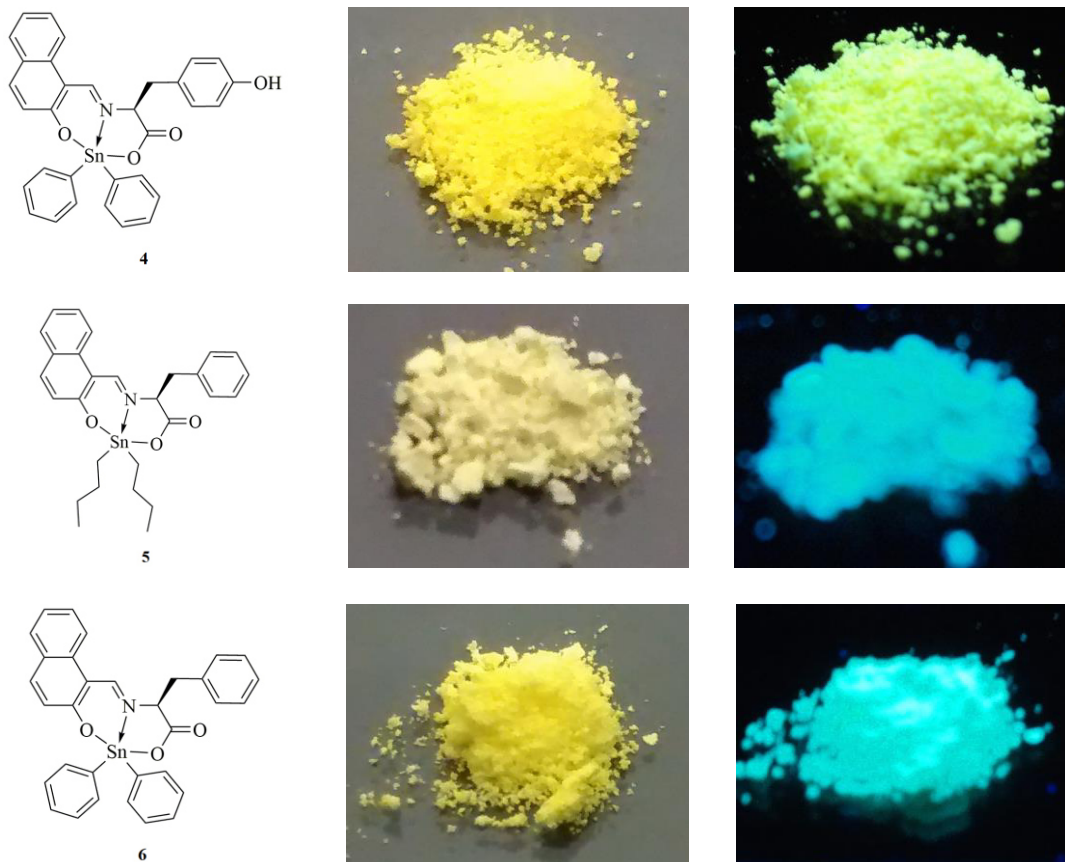
**Tabla 5.** Pruebas de solubilidad para los compuestos de estaño 1-6.

| Compuesto | Metanol | Cloroformo | Diclorometano | Hexano | Acetonitrilo |
|-----------|---------|------------|---------------|--------|--------------|
| 1         | ✓       | ✓          | ✓             | ✗      | ✓            |
| 2         | ✓       | ✓          | ✓             | ✗      | ✓            |
| 3         | ✓       | ✓          | ✓             | ✗      | ✓            |
| 4         | ✓       | ✓          | ✓             | ✗      | ✓            |
| 5         | ✓       | ✓          | ✓             | ✓      | ✓            |
| 6         | ✓       | ✓          | ✓             | ✗      | ✓            |

Así mismo para evaluar sus propiedades luminiscentes de los compuestos de forma cualitativa se hicieron incidir los polvos obtenidos bajo luz ultravioleta por medio de una lámpara UV de 365 nm, comprobando así que todos los compuestos presentan una fuerte emisión de luz azul (excepto el compuesto **4** que emite luz amarilla) (Tabla 6).

**Tabla 6.** Compuestos de estaño a luz de día e irradiados con luz UV a 365 nm.

| Compuesto                                                                                   | Luz de día                                                                          | Luz UV 365nm                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>1</p>  |   |   |
|  <p>2</p>  |   |   |
|  <p>3</p> |  |  |

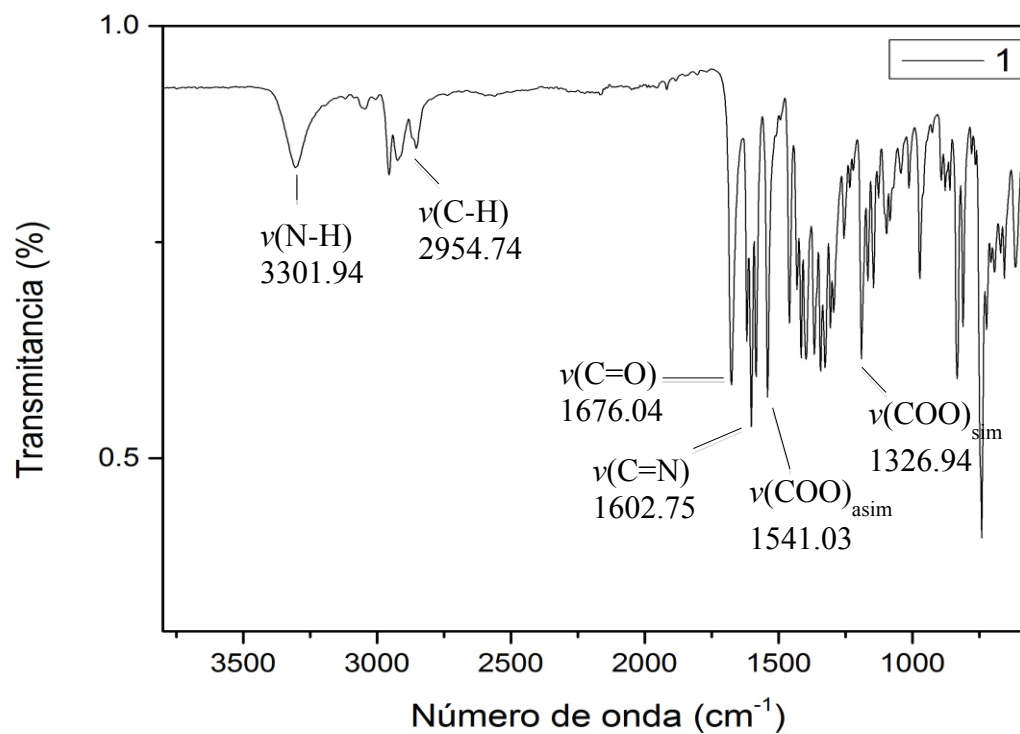


## 6.2 Espectroscopía de infrarrojo (IR).

Los datos de infrarrojo más relevantes para los compuestos **1-6** se observan en la Tabla 7. El análisis de IR demostró la presencia de una banda de vibración C=N para los compuestos de estaño **1-6**, alrededor de  $1600\text{ cm}^{-1}$  perteneciente a la formación de la base de Schiff. Así mismo se observó una banda de adsorción entre el rango  $1649\text{-}1676\text{ cm}^{-1}$  atribuida al enlaces C=O del grupo carbonilo del correspondiente aminoácido. Además se observó la banda de adsorción para el enlace N-H a  $3300\text{ cm}^{-1}$  característica del grupo indol para el caso de compuestos con triptófano como aminoácido (**1-2**). A manera de ejemplo se presenta el espectro de infrarrojo en estado sólido para el compuesto **1** (Figura 11). Los resultados mostrados concuerdan con lo reportado en la literatura para moléculas análogas.<sup>5-10</sup>

**Tabla 7.** Datos de infrarrojo en  $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos de estaño **1-6**.

| Comp.    | $\nu(\text{C}=\text{N})$ | $\nu(\text{C}=\text{O})$ | $\nu(\text{COO})_{\text{asim}}$ | $\nu(\text{COO})_{\text{sim}}$ | $\nu(\text{S}-\text{C})$ | $\nu(\text{S}-\text{O})$ |
|----------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>1</b> | 1603                     | 1676                     | 1541                            | 1320                           | 1458                     | 692                      |
| <b>2</b> | 1608                     | 1672                     | 1541                            | 1321                           | 1078                     | 696                      |
| <b>3</b> | 1602                     | 1649                     | 1541                            | 1363                           | 1454                     | 703                      |
| <b>4</b> | 1598                     | 1652                     | 1541                            | 1367                           | 1078                     | 696                      |
| <b>5</b> | 1602                     | 1664                     | 1541                            | 1367                           | 1458                     | 698                      |
| <b>6</b> | 1602                     | 1676                     | 1541                            | 1342                           | 1074                     | 696                      |



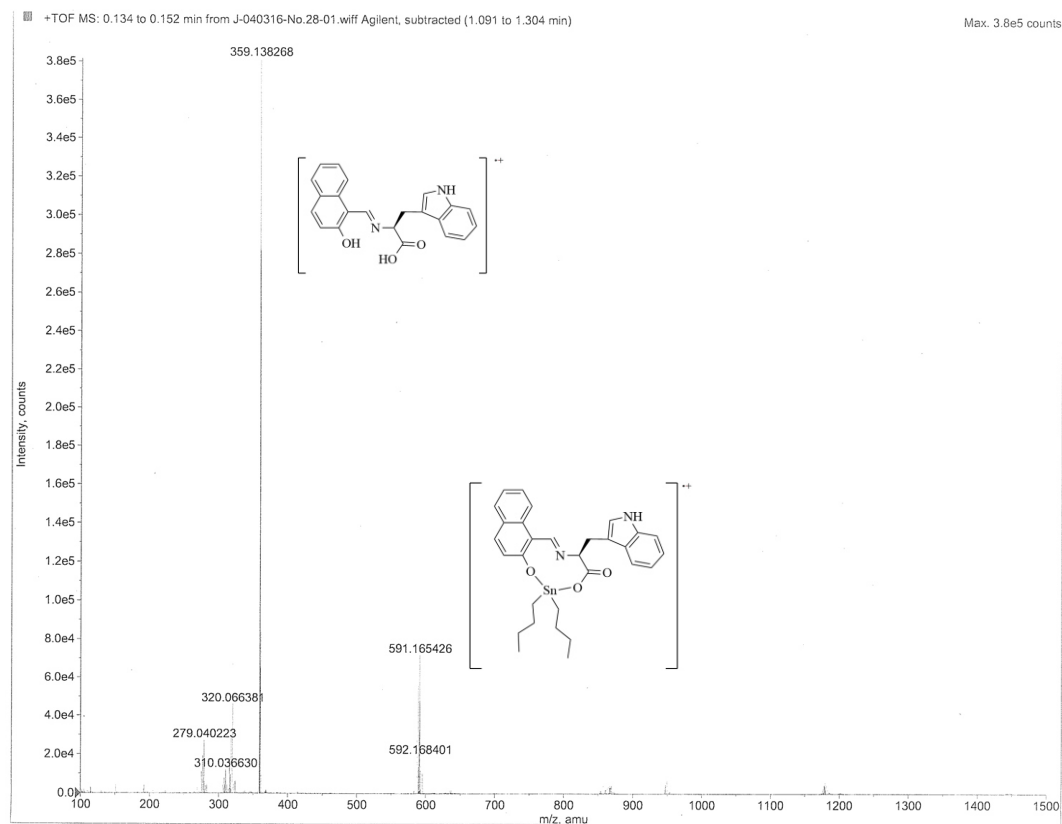
**Figura 11.** Espectro de IR para el compuesto **1** obtenido en un ATR (FT-IR).

### 6.3 Espectrometría de masas de alta resolución (EMAR).

En base a los espectros masas de alta resolución (EMAR) se observó la presencia del ión molecular correspondiente con la masa molecular teórica de cada compuesto de estaño (**1**: 590.16; **2**: 630.10; **3**: 567.14; **4**: 607.08; **5**: 551.15, **6**: 591.09) (Tabla 8). Además, los espectros también muestran como fragmentación principal la pérdida de masa correspondiente al átomo de estaño con sus respectivos sustituyentes dibutilos (**1**, **3** y **5**) o difenilos (**2**, **4** y **6**). A manera de ejemplo se presenta el espectro de masas del compuesto **2** (Figura 12).

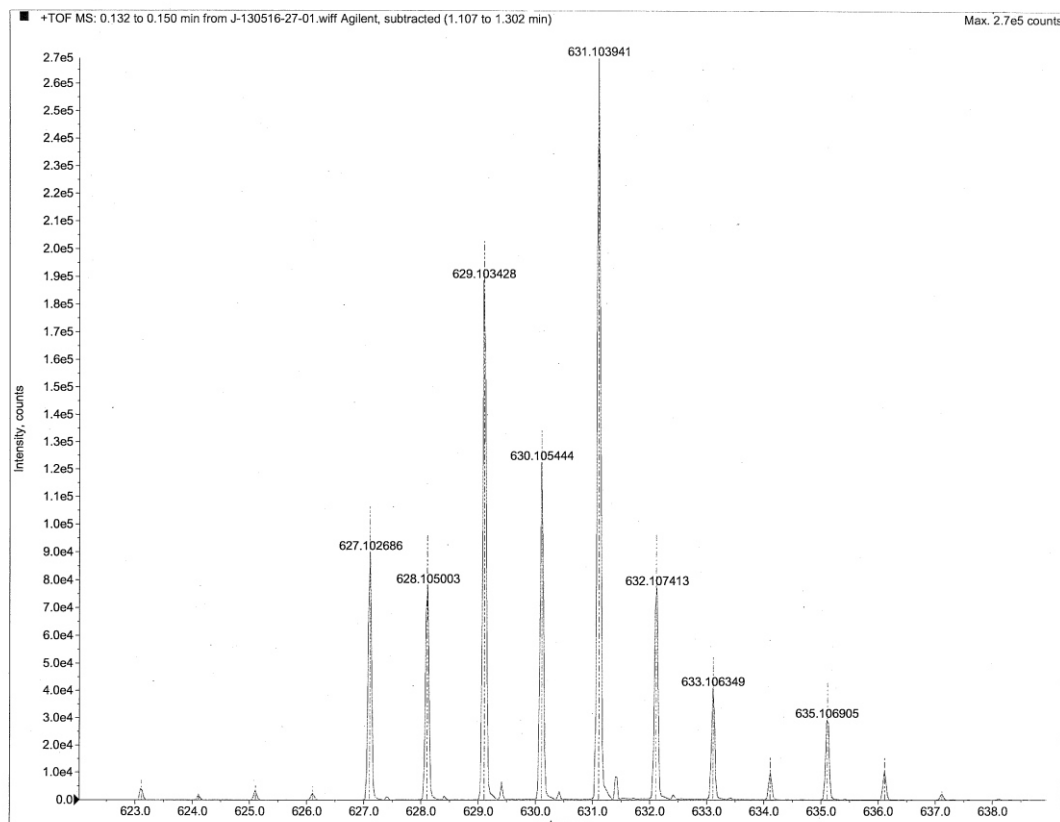
**Tabla 8.** Datos de espectrometría de masas en m/z para los compuestos **1-6**.

| Compuesto | Fórmula empírica                                                 | Masa teórica | Masa calculada | Error PPM |
|-----------|------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|-----------|
| <b>1</b>  | C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Sn | 590.16       | 591.1664       | 0.0927    |
| <b>2</b>  | C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Sn | 630.10       | 631.1039       | 0.0735    |
| <b>3</b>  | C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub> Sn               | 567.14       | 568.1504       | 0.0873    |
| <b>4</b>  | C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> Sn               | 607.08       | 608.0878       | 0.0965    |
| <b>5</b>  | C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub> Sn               | 551.15       | 552.1556       | 0.0856    |
| <b>6</b>  | C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> Sn               | 591.09       | 592.0929       | 0.0702    |



**Figura 12.** Espectro de masas del compuesto **1**, mostrando la fragmentación al ligante.

Además realizando una ampliación del ion molecular dentro de los espectros registrados para cada compuesto, la presencia del átomo de estaño se detecta fácilmente debido a su abundancia isotópica, demostrando que este átomo está presente en la molécula (Figura 13).<sup>10,28</sup>

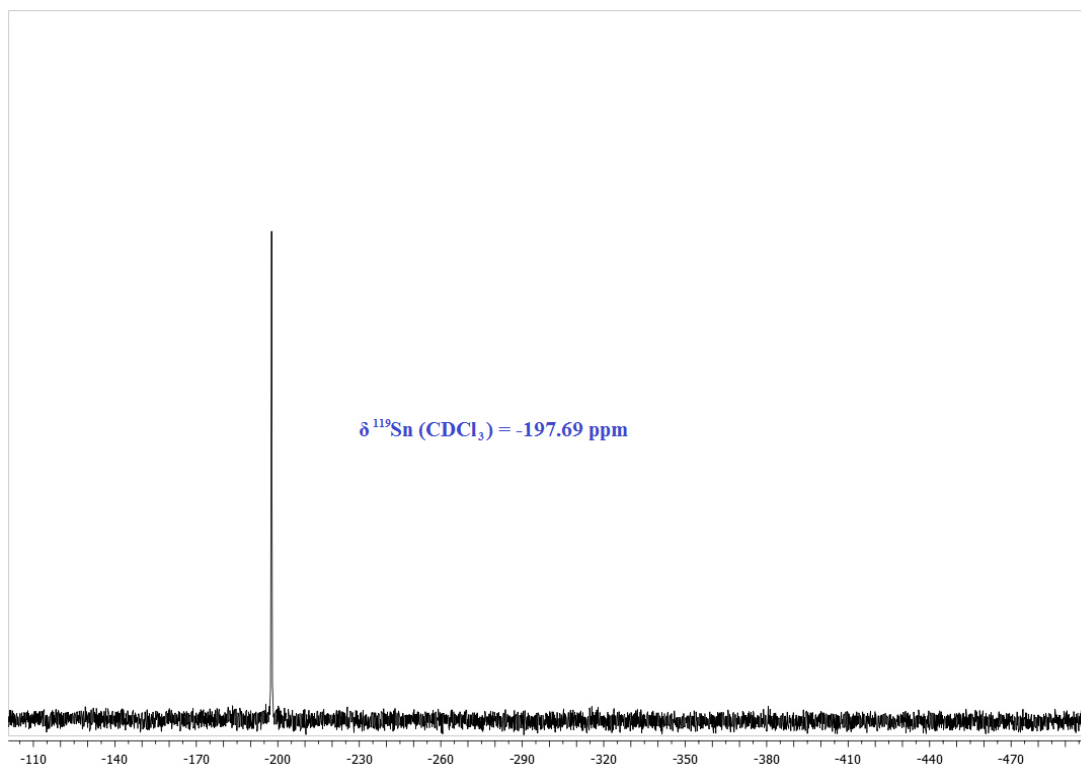


**Figura 13.** Ampliación del ion molecular en el espectro del compuesto **2** mostrando el patrón isotópico del átomo de estaño.

### 6.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

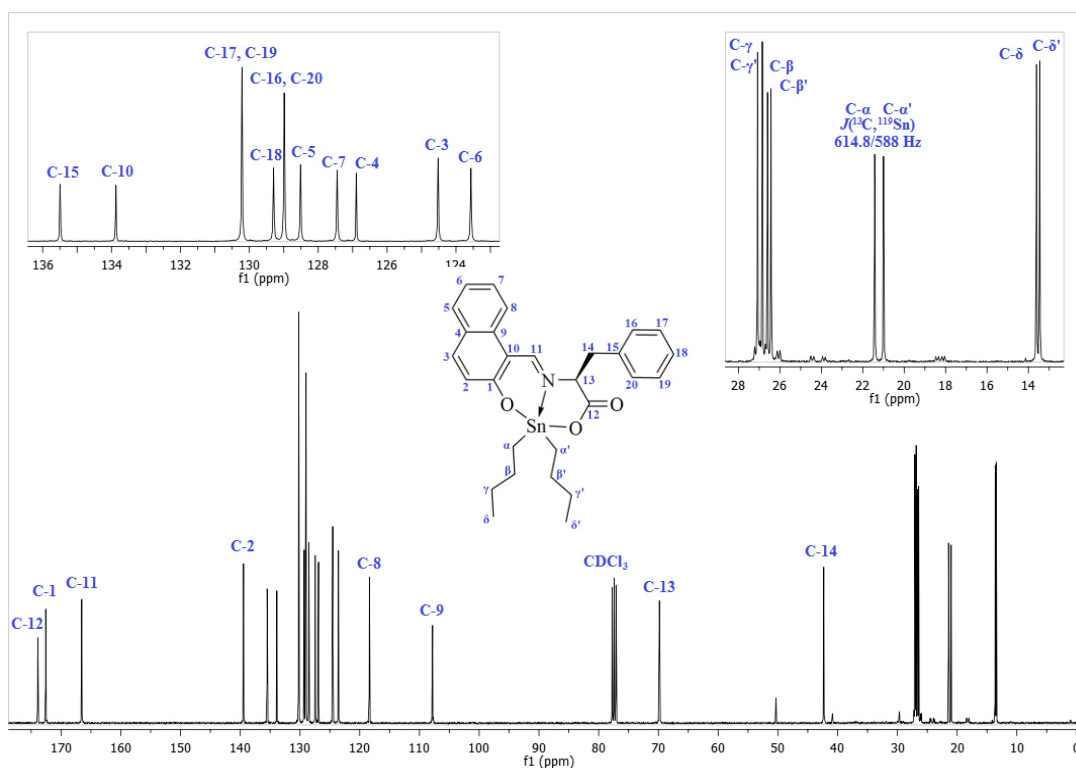
Los espectros de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  exhiben una sola resonancia (en  $\text{CDCl}_3$ , solvente no coordinante) indicando la formación de especies únicas. Para compuestos dibutilestano (**1**, **3** y **5**) en el rango de -195.7 y -198.8 ppm y para los compuestos difenilestano (**2**, **4** y **6**) de -339.5 a -340.9 ppm (Tabla 9). Las diferencias de desplazamientos químicos en  $^{119}\text{Sn}$  entre los derivados  $\text{LSnBu}_2$  y  $\text{LSnPh}_2$  (L = base de Schiff de amino ácido) es debido a efectos electrónicos los cuales son similares a los reportados para otros compuestos organoestano.<sup>5-10</sup> Los desplazamientos químicos de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  son muy sensibles al número de coordinación del estano.<sup>42</sup> Para ambos grupos, los desplazamientos químicos son característicos de átomos de estano pentacoordinados con una geometría de bipirámide trigonal distorsionada donde las posiciones apicales están ocupadas por átomos de oxígeno y las posiciones ecuatoriales por el átomo de nitrógeno azometino y ambos carbonos de los grupos orgánicos. Esta geometría fue confirmada por el estudio de difracción de rayos X de monocristal para los compuestos **1**, **2** y **4** (*vide infra*), lo cual confirma que el número de coordinación es el mismo tanto en solución como en estado sólido. A manera de ejemplo se coloca el espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  para el compuesto **5** (Figura 14).





**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  para el compuesto **5**.

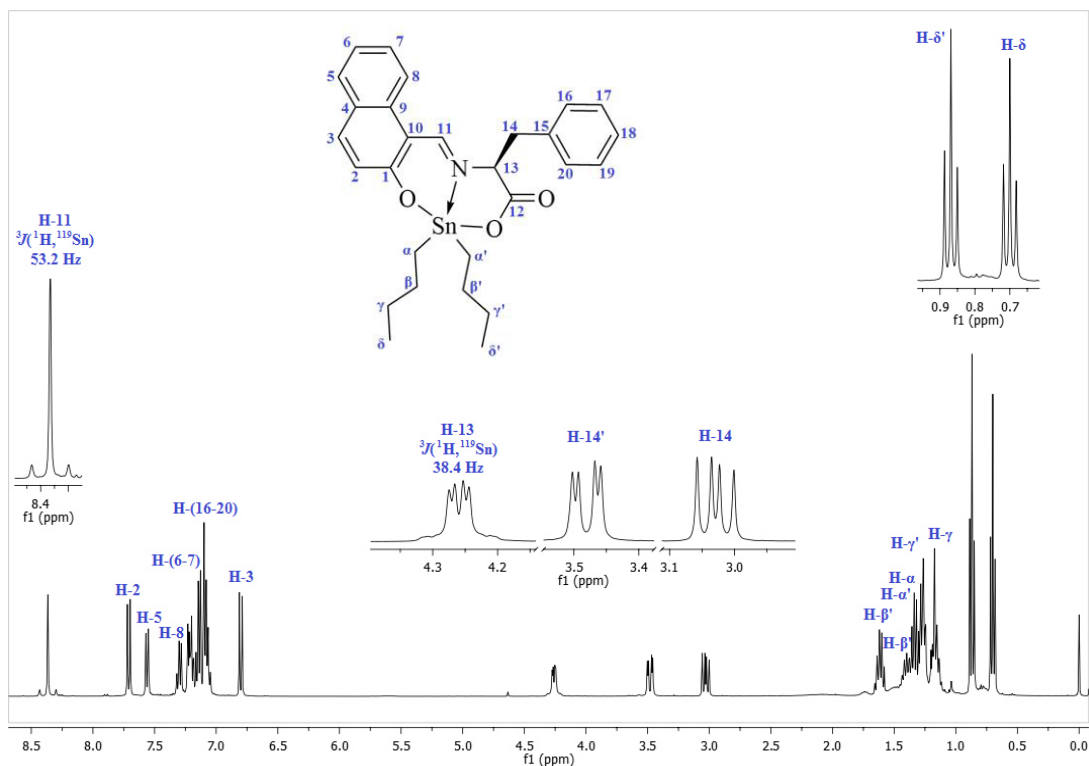
Dentro de los datos más relevantes de RMN de  $^{13}\text{C}$ , se tiene que todos los compuestos muestran una señal alrededor de 174 ppm perteneciente a los carbonos carboxilo (C-12), lo cual corresponde con lo reportado para esteres análogos.<sup>5-10</sup> Los átomos de carbono amínico (C-11) y carbono quiral (C-13) exhiben una señal de  $\delta^{13}\text{C}$  at 165 and 69 ppm, respectivamente. En todos los casos se observan dos señales para C- $\alpha$ , o C- $i$ , esto es observado debido a la naturaleza diastereotópica originada por la presencia del centro estereogénico (C-13), teniendo valores de constante de acoplamiento  $J(^{119/117}\text{Sn}, \text{C-}\alpha)$  en el intervalo de 587 a 695 Hz para el caso de los compuestos **1**, **3** y **5**. Mientras que para los compuestos **2**, **4** y **6** muestran constantes de acoplamiento  $J(^{119/117}\text{Sn}, \text{C-}i)$  dentro del rango de 980-1040 Hz. En la Figura 15 se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **5**.



**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **5**.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos muestran que la señal correspondiente al protón azometino aparece a desplazamientos que están en el rango de 8.0 a 8.4 ppm, con valores de constante de acoplamiento  $^3J(\text{Sn}-\text{N}=\text{C}^{11}\text{H})$  centrados en 54.0 y 66.0 Hz para los compuestos **1**, **3**, **5** y **2**, **4**, **6**, respectivamente. Similares constantes de acoplamiento fueron observadas para otros compuestos organoestaño en los cuales el núcleo de estaño está localizado en posición *trans* respecto al protón azometino, lo cual confirma la presencia del enlace de coordinación  $\text{N}\rightarrow\text{Sn}$ . Todos los compuestos muestran tres señales dobles de dobles en el rango de 2.65 a 4.46, asignadas a él protón quiral H-13 (4.3 ppm,  $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})$  de 3 y 10 Hz) y los protones diastereotópicos correspondientes al grupo metileno de C-14, con desplazamientos alrededor de 3.5 y 2.9 ppm con valores de  $^2J(^1\text{H}, ^1\text{H})$  de 3 y 14 Hz y 9 y 14 Hz, respectivamente. Cabe mencionar que la señal mostrada a 4.3 ppm, asignada para H-13, presenta una constante de acoplamiento  $^3J(\text{Sn}-\text{N}-13\text{CH})$  de 42

Hz, la cual no ha sido descrita en reportes previos de moléculas análogas. En la Figura 16 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **5**.

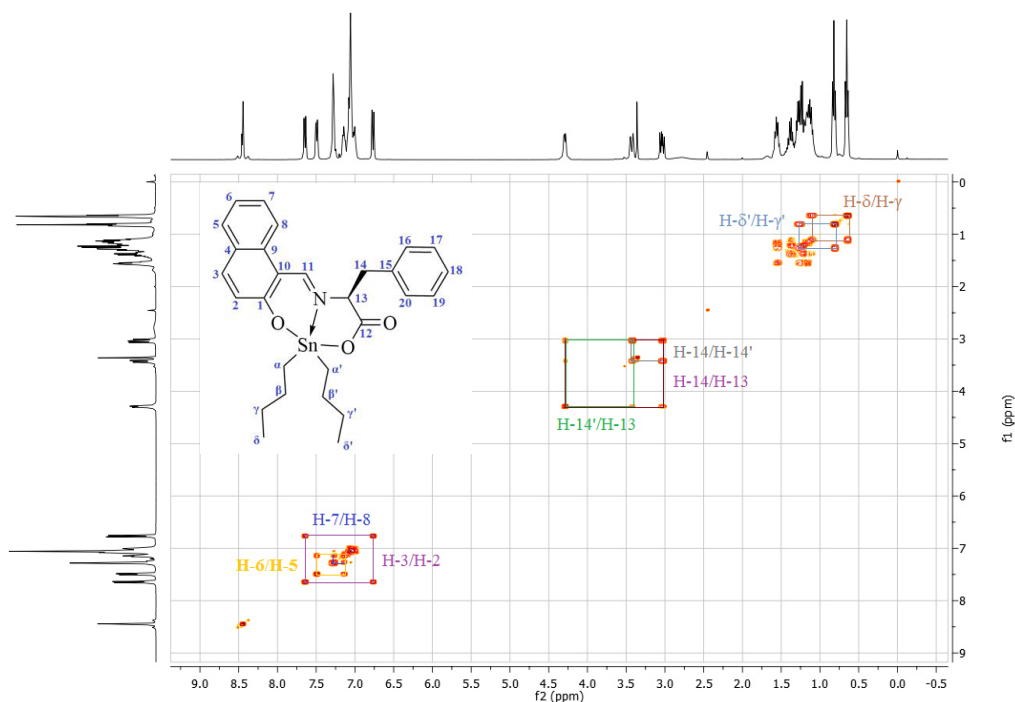


**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el compuesto **5**.

Por otro lado, para realizar una asignación inequívoca se realizaron estudios de RMN 2-Dimensiones como COSY (*Correlation Spectroscopy*), HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*) y HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*).

En la Figura 17, se observa el experimento COSY para el compuesto **5**, el cual nos brinda información respecto a correlaciones homonucleares protón-protón. En la zona alifática podemos ver el efecto del centro estereogénico provocando un par de señales para los protones de los grupos *n*-butilo y las principales correlaciones que se aprecian son entre los protones H- $\delta$ /H- $\gamma$ . En desplazamientos químicos en el rango 2.65 a 4.46 ppm se pueden observar las correlaciones que tienen lugar entre el protón

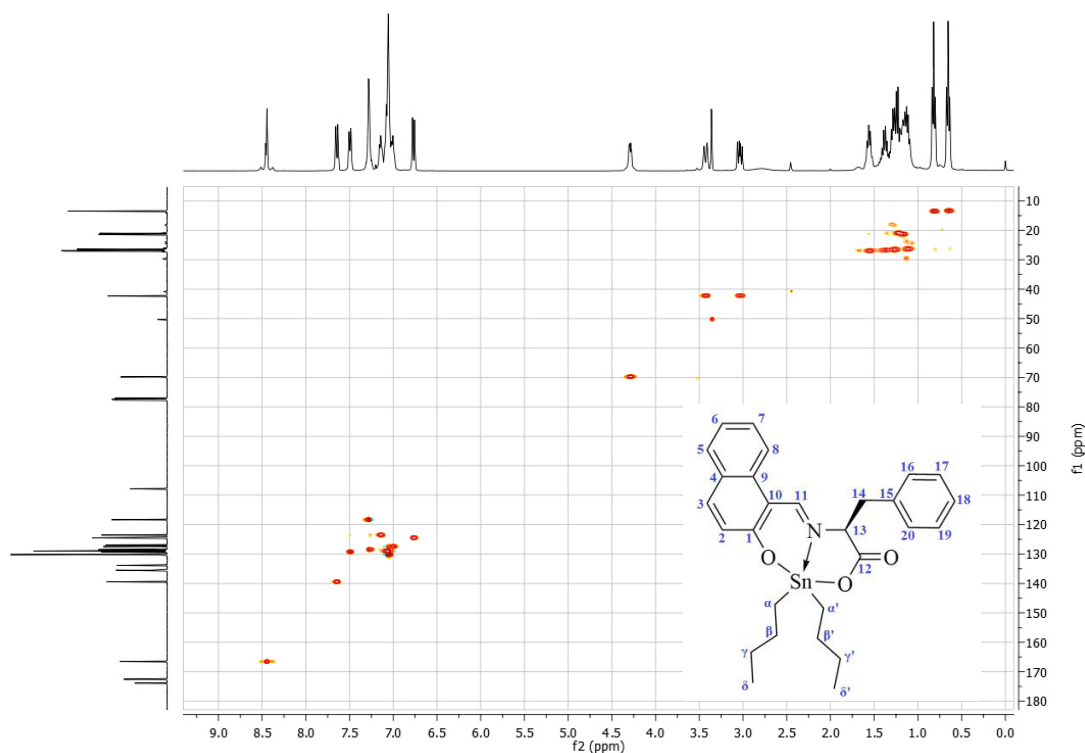
quiral H-13 y los protones diaterotópicos H-14 y H-14', así como su propia correlación H-14/H-14'. Finalmente, en la zona aromática se observan las esperadas entre los protones H-3/H-2, H-6/H-5 y H-7/H-8. El protón imínico al no tener protones vecinos a dos enlaces no se puede indicar alguna correlación.



**Figura 17.** Espectro de  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY del compuesto **5**.

En cuanto al experimento HSQC nos brinda información en 2-D acerca de las correlaciones directas entre carbonos y protones, es decir que protones están enlazados con que carbono. Para el compuesto **5**, podemos confirmar que las señales de carbonos asignados para las cadenas *n*-butilos muestran correlación con un par de señales de protones, esto debido el efecto del centro quiral. Así también a desplazamientos químicos de 41.36 ppm de  $^{13}\text{C}$  se aprecia la correlación del carbono C-14 con el par de señales de los protones diaterotópicos H-14. Una información importante que nos brinda este experimento es que los carbonos C-12, C-1, C-4, C-9,

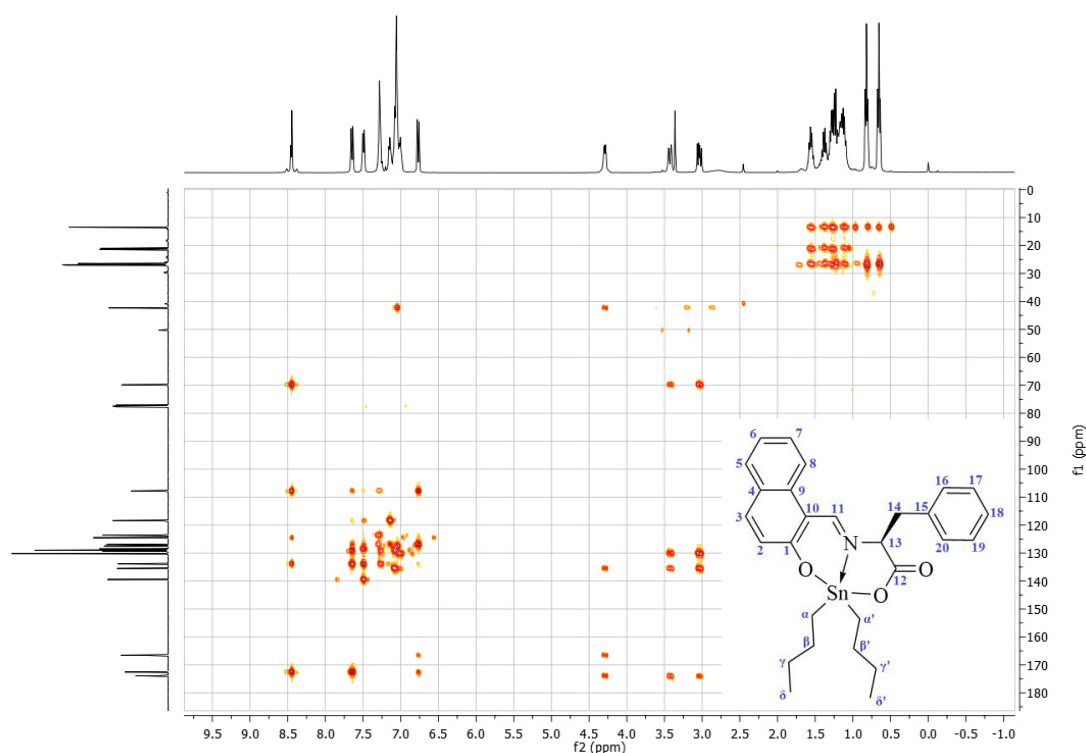
C10 y C-15 no tienen correlaciones con ningún protón, lo que indica que estos carbonos son cuaternarios (Figura 18).



**Figura 18.** Espectro de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC del compuesto **5**.

El experimento HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) nos da información acerca de correlaciones entre carbonos y protones que están separados a dos, tres, y a veces en sistemas conjugados a cuatro enlaces. Esta es una herramienta valiosa para la asignación de carbonos cuaternarios. En el espectro del compuesto **5**, podemos observar a un desplazamiento 172.79 ppm que el carbono cuaternario tiene correlaciones con las señales indicadas para el protón quiral H-13 y con el par de señales de H-14, además que tal desplazamiento indica estar enlazado a un átomo electronegativo, sugiriendo que esta señal corresponda al carbono del carbonilo C-12. A 171.62 ppm observamos una señal de carbono cuaternario, el cual esta enlazado a un átomo electronegativo y tiene interacciones con las señales establecidas para el

protón imínico H-11, y los protones H-2 y H-3, lo cual indica que corresponde al carbono C-1. Existen correlaciones a 134.51 ppm de un carbono cuaternario con el protón quiral H-13 y los protones del grupo metileno H-14, además de presentar correlaciones con los protones del anillo aromático del fragmento de fenilalanina, indicando que se trata del carbono C-15. El carbono cuaternario ubicado en un desplazamiento de 132.81 ppm tiene correlaciones con el protón imínico H-11, y con los protones H-2 y H-3, además que tal desplazamiento sugiere estar influenciado por el ambiente magnético de un átomo electronegativo, sugiriendo que se trata de el carbono C-10. A desplazamientos de 125.88 ppm encontramos un carbono cuaternario que tiene correlaciones con los protones H-2, H-3 y H-5, indicando que se trata del carbono C-4. A un desplazamiento de 106.69 se encuentra un carbono cuaternario que muestra correlaciones con los protones H-11, H-8, H-5 y H-3, deduciendo que se trata de el carbono C-9 (Figura 19).



**Figura 19.** Espectro de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC del compuesto **5**.

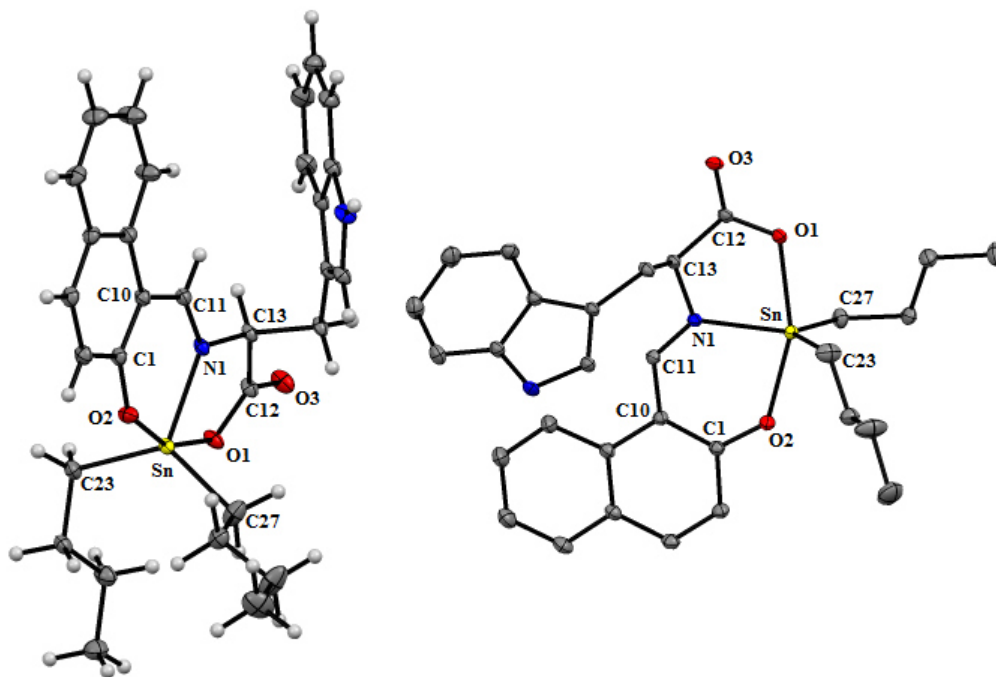
Empleando de manera conjunta toda la información recabada por los distintos experimentos de RMN podemos realizar una asignación inequívoca de todas las señales en el espectro para cada compuesto. En sección de Anexos se incluye la asignación completa de los experimentos de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC y  $^{119}\text{Sn}$ .

**Tabla 9.** Datos selectos de  $^1\text{H}$  ( $^nJ^1\text{H}-^{119}\text{Sn}$ ),  $^{13}\text{C}$  [ $^nJ^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}$ ],  $^{119}\text{Sn}$  (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) obtenidos por RMN de los compuestos **1-6** ( $\text{CDCl}_3$ ).

| Comp.    | H-13        | H-11   | C-12   | C-13   | C-11   | $\text{C}\alpha, \alpha'$ o $\text{C}i, i'$ |               | $^{119}\text{Sn}$ |
|----------|-------------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------------|---------------|-------------------|
| <b>1</b> | 4.43        | 8.06   | 174.31 | 68.15  | 165.33 | 21.69                                       | 21.41         | -198.70           |
|          | (2.8, 10)   | (54.8) |        | (16.2) |        | (611.8/585.2)                               | (592.9/572.9) |                   |
| <b>2</b> | 4.43        | 7.90   | 174.16 | 68.25  | 166.13 | 137.92                                      | 137.89        | -340.94           |
|          | (3.2, 10.4) | (68.0) |        | (17.6) |        |                                             |               |                   |
| <b>3</b> | 4.20        | 8.41   | 174.11 | 69.25  | 165.31 | 20.64                                       | 20.21         | -195.75           |
|          | (3.2, 8.4)  | (53.2) |        | (16.4) |        | (612.3/596.0)                               | (597.8/563.8) |                   |
| <b>4</b> | 4.20        | 8.26   | 174.21 | 71.03  | 166.19 | 137.55                                      | 137.30        | -339.52           |
|          | (3.2, 9.6)  | (66.4) |        | (15.0) |        |                                             |               |                   |
| <b>5</b> | 4.26        | 8.37   | 172.79 | 69.15  | 165.23 | 20.53                                       | 20.05         | -197.69           |
|          | (3.6, 8.8)  | (53.2) |        | (16.4) |        | (614.8/588)                                 | (590.7/564.5) |                   |
| <b>6</b> | 4.33        | 8.21   | 173.63 | 70.84  | 166.19 | 137.57                                      | 137.50        | -339.89           |
|          | (2.8, 10)   | (66.0) |        | (17.8) |        |                                             |               |                   |

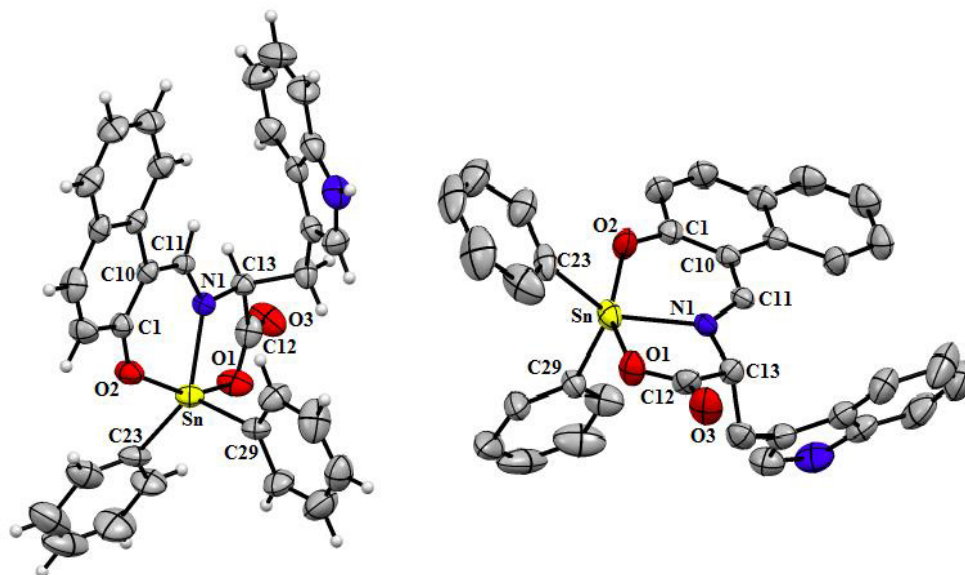
#### 6.4 Difracción de rayos X de monocristal (DRX).

En este estudio, se obtuvieron cristales adecuados de los compuestos **1**, **2** y **4** para determinar su estructura molecular mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal, su estructura molecular se muestra en las Figuras 20, 21 y 22. Los datos cristalográficos más relevantes para estos compuestos se resumen en la Tablas 10 y 11. En el estado sólido, la geometría de coordinación del metal se describe como bipirámide trigonal (TBP) distorsionada y forma anillos de cinco y seis miembros con el ligando orgánico tridentado. Los sitios apicales están ocupados por el átomo oxígeno del grupo carboxilo O(1) y el oxígeno del grupo hidroxilo del naftaldehído O(2), mientras que los átomos de carbono de los sustituyentes fenilo o *n*-butilo y el átomo de nitrógeno de la imina N(1) están orientados ecuatorialmente, definiendo el plano trigonal.

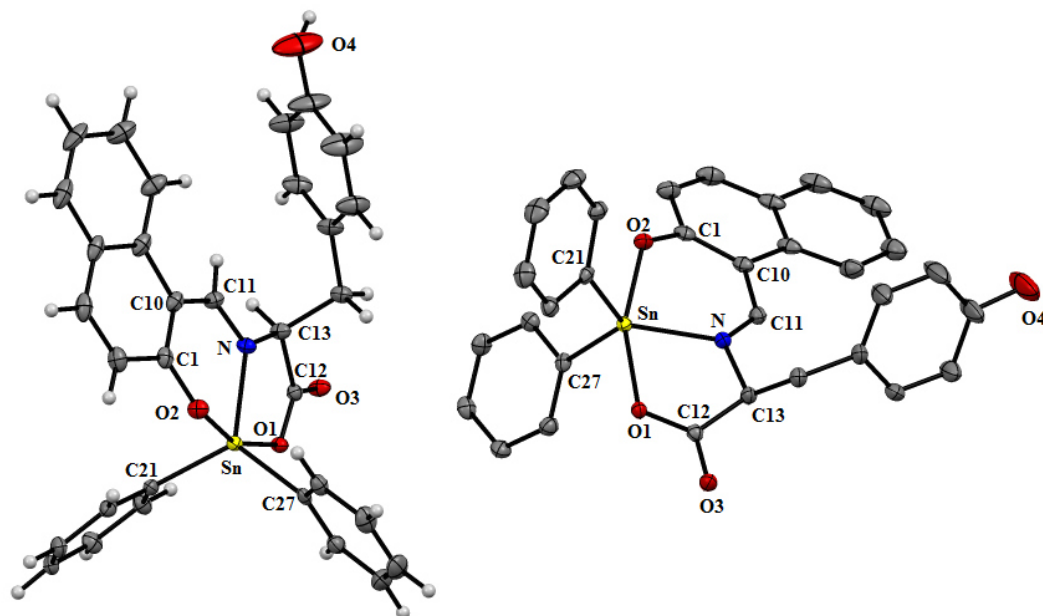


**Figura 20.** Estructura molecular del compuesto **1**. Los parámetros de desplazamiento anisotrópico se representan al nivel de probabilidad del 50%. Se muestra con y sin hidrógenos para mayor claridad.





**Figura 21.** Estructura molecular del compuesto 2. Los parámetros de desplazamiento anisotrópico se representan al nivel de probabilidad del 50%. Se muestra con y sin hidrógenos para mayor claridad.



**Figura 22.** Estructura molecular del compuesto 4. Los parámetros de desplazamiento anisotrópico se representan al nivel de probabilidad del 50%. Se muestra con y sin hidrógenos para mayor claridad.

**Tabla 10.** Datos cristalográficos de los compuestos **1**, **2** y **4**.

| Compuesto                                          | <b>1</b>                                                         | <b>2</b>                                                         | <b>4</b>                                                    |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Formula empírica                                   | C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Sn | C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Sn | C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> Sn          |
| Peso molecular (gr/mol)                            | 589.28                                                           | 630.10                                                           | 624.23                                                      |
| Temperatura/K                                      | 100                                                              | 275(2)                                                           | 100                                                         |
| Sistema cristalino                                 | ortorrómbico                                                     | monoclínico                                                      | triclínico                                                  |
| Grupo espacial                                     | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>                    | P2 <sub>1</sub>                                                  | P-1                                                         |
| a/Å                                                | 9.4525(4)                                                        | 9.1929(6)                                                        | 8.6267(6)                                                   |
| b/Å                                                | 14.7503(7)                                                       | 24.4368(17)                                                      | 11.8372(9)                                                  |
| c/Å                                                | 19.3639(9)                                                       | 13.3037(9)                                                       | 14.0688(10)                                                 |
| α/°                                                | 90                                                               | 90                                                               | 83.5110(10)                                                 |
| β/°                                                | 90                                                               | 94.56(2)                                                         | 73.0460(10)                                                 |
| γ/°                                                | 90                                                               | 90                                                               | 83.5410(10)                                                 |
| Volumen/Å <sup>3</sup>                             | 2699.9(2)                                                        | 2979.2(3)                                                        | 1360.62(17)                                                 |
| Z                                                  | 4                                                                | 4                                                                | 2                                                           |
| ρ <sub>calc</sub> /g/cm <sup>3</sup>               | 1.45                                                             | 1.459                                                            | 1.524                                                       |
| μ/mm <sup>-1</sup>                                 | 0.98                                                             | 0.899                                                            | 0.981                                                       |
| F(000)                                             | 1208                                                             | 1328                                                             | 632                                                         |
| Tamaño de cristal/mm <sup>3</sup>                  | 0.4 × 0.26 × 0.18                                                | 0.35 × 0.20 × 0.15                                               | 0.3 × 0.12 × 0.03                                           |
| Radiación Kα Mo/λ                                  | 0.71073                                                          | 0.71073                                                          | 0.71073                                                     |
| Rango 2θ                                           | 5.912-71.016°                                                    | 2.266-31.102°                                                    | 5.718-52.998°                                               |
| Rangos de índices                                  | -15 ≤ h ≤ 15,<br>-23 ≤ k ≤ 24,<br>-31 ≤ l ≤ 31                   | -13 ≤ h ≤ 13,<br>-35 ≤ k ≤ 35,<br>-19 ≤ l ≤ 19                   | -10 ≤ h ≤ 10,<br>-14 ≤ k ≤ 14,<br>-17 ≤ l ≤ 17              |
| Reflexiones colectadas                             | 69448<br>12329                                                   | 206353<br>19101                                                  | 13483<br>5640                                               |
| Reflexiones indep.                                 | [R <sub>int</sub> =0.0298,<br>R <sub>sigma</sub> = 0.0181]       | [R <sub>int</sub> =0.0568,<br>R <sub>sigma</sub> = 0.0337]       | [R <sub>int</sub> = 0.0141,<br>R <sub>sigma</sub> = 0.0178] |
| Datos/restricciones/parámetros                     | 12329/36/355                                                     | 19101/1/753                                                      | 5640/73/356                                                 |
| Ajuste en F <sup>2</sup>                           | 1.091                                                            | 1.146                                                            | 1.071                                                       |
| R <sub>1</sub> , wR <sub>2</sub> [I>=2σ (I)]       | 0.0138<br>0.0373                                                 | 0.0540<br>0.0540                                                 | 0.0238<br>0.0574                                            |
| R <sub>1</sub> , wR <sub>2</sub> [todos los datos] | 0.0143<br>0.0374                                                 | 0.0704<br>0.1497                                                 | 0.0262,<br>0.0585                                           |
| Dif. mayor de pico-hueco/e Å <sup>-3</sup>         | 0.76/-0.62                                                       | -                                                                | 1.75/-0.70                                                  |

La ligera distorsión en la geometría TBP se puede atribuir a la rigidez del ligando orgánico y a las conformaciones envueltas en la formación de nuevos anillos de cinco y seis miembros. Los anillos de cinco miembros están formados por el fragmento de N(1)-C(13)-C(12)-O(1)-Sn en todos los compuestos. Respecto a los anillos de seis miembros están definidos por el fragmentos N(1)-C(11)-C(10)-C(1)-O(2)-Sn en todos los casos.

La geometría trigonal distorsionada en los compuestos puede ser corroborada por la observación de los ángulos del plano trigonal formados por los enlaces C(23 ó 21)-Sn-C(27 ó 29), C(23 ó 21)-Sn-N(1) y C(27 ó 29)-Sn-N(1), ángulos que muestran valores de 126,6 (1), 113,7 (1) y 119,6 (1)° en **1**; de 117,7 (3), 136,6 (3) y 105,4 (3)° en **2**; y de 119,9 (7), 117,8 (7) y 122,3 (7)° en **4**, los cuales serían de 120° para una geometría bipirámide trigonal perfecta (pentacloruro de fósforo gaseoso). Esta geometría distorsionada también se observa en el plano axial definido por el ángulo O(1)-Sn-O(2), cuyos valores son alrededor 160°, cuando deberían de ser de 180° para una TBP (Tabla 11). Las distancias de enlace N—Sn se encuentran alrededor de 2.15 Å, teniendo una similitud con los valores reportados previamente para enlaces de coordinación del átomo de estaño pentacoordinado.<sup>5-10</sup>

Por otra parte, las estructuras cristalinas muestran interacciones intermoleculares mediante enlaces de puente de hidrógeno (Figura 23); en el compuesto **1**, entre el nitrógeno proveniente del grupo indol del aminoácido y el par electrónico libre del oxígeno del carbonilo proveniente del aminoácido de una molécula adyacente con una distancia de enlace de 2.072 Å.

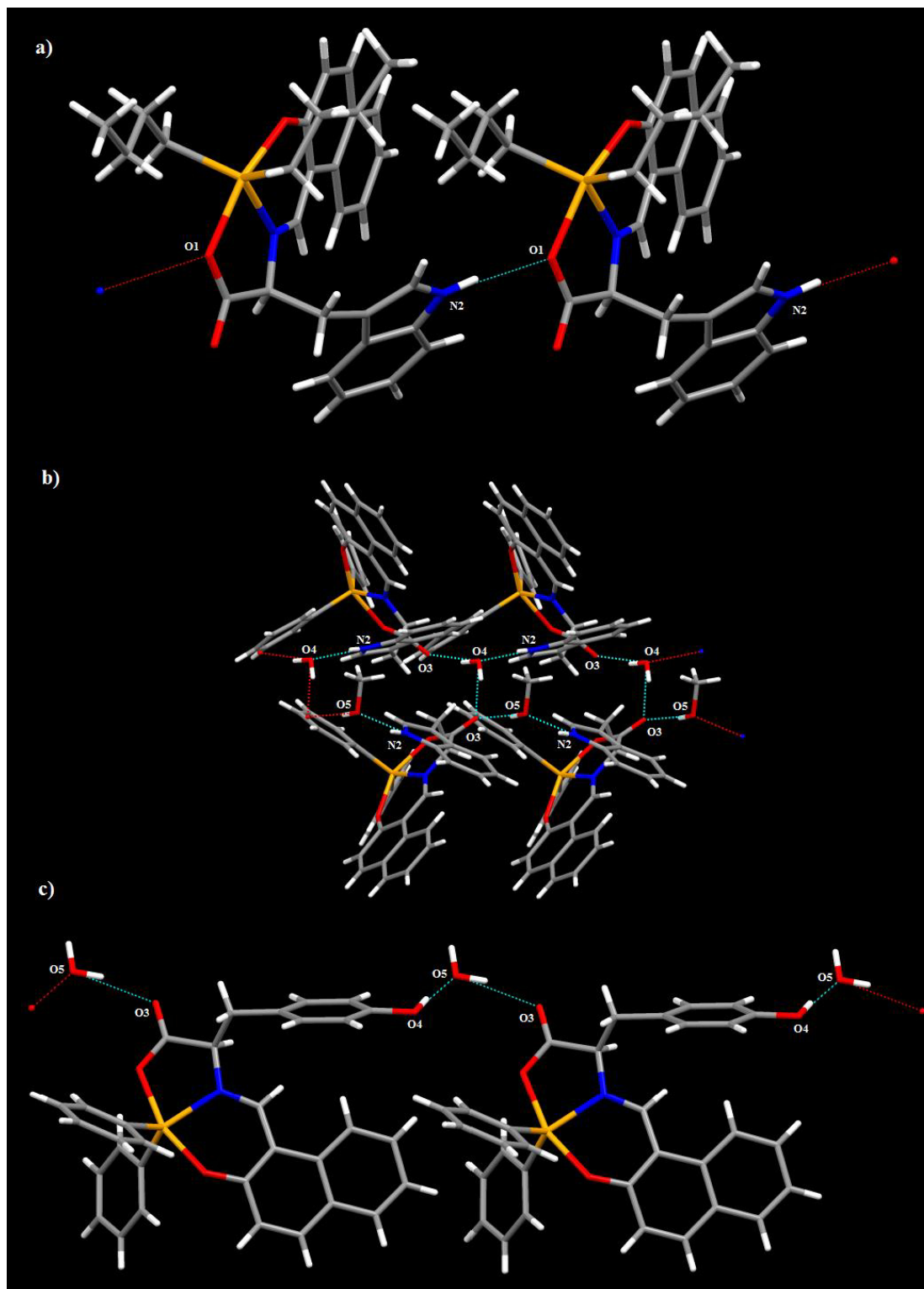
El compuesto **2** muestra múltiples interacciones intermoleculares, en primer lugar existe una molécula de agua de cristalización, en la cual cada uno de su hidrógenos tiene interacción con el par electrónico libre del carbonilo, con distancia de 1.948 y 1.936 Å, respectivamente, y a su vez el hidrógeno del grupo indol tiene interacción con el par electrónico libre del oxígeno del agua, con una distancia de enlace de 1.975 Å.

**Tabla 11.** Principales distancias de enlaces y ángulos de las estructuras moleculares **1**, **2** y **4**.

|                                 | <b>1</b>  | <b>2</b>  | <b>4</b>  |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Distancias de enlace (Å)</i> |           |           |           |
| C(11)-N(1)                      | 1.308(4)  | 1.306 (8) | 1.307(2)  |
| C(13)-N(1)                      | 1.473(3)  | 1. 478(9) | 1.473(2)  |
| O(1)-Sn                         | 2.158(2)  | 2.149(7)  | 2.126(1)  |
| O(2)-Sn                         | 2.110(2)  | 2.064(5)  | 2.080(1)  |
| N(1)-Sn                         | 2.144(2)  | 2.135(5)  | 2.139(2)  |
| C(21, 23)-Sn                    | 2.121(3)  | 2.101(8)  | 2.113(2)  |
| C(27, 29)-Sn                    | 2.136(3)  | 2.123(8)  | 2.117(2)  |
| <i>Ángulos de enlace (°)</i>    |           |           |           |
| C(21,23)-Sn-C(27)               | 126.6(1)  | 117.7(3)  | 119.85(7) |
| C(21,23)-Sn-N(1)                | 113.7(1)  | 136.6(3)  | 117.78(7) |
| C(27)-Sn-N(1)                   | 119.6(1)  | 105.4(3)  | 122.33(7) |
| O(1)-Sn-N(1)                    | 75.88(8)  | 75.8(2)   | 76.85(6)  |
| O(2)-Sn-N(1)                    | 82.76(8)  | 82.9(2)   | 83.50(6)  |
| O(1)-Sn-O(2)                    | 158.46(7) | 152.8(2)  | 160.13(6) |

Por otro lado, existe una molécula de metanol (solvente en el cual fue cristalizado el compuesto) la cual se encuentra dentro de la red cristalina que tiene interacción por puente de hidrógeno del alcohol con el par electrónico del carbonilo del compuesto organoestaño. Además el grupo indol del fragmento de triptófano tiene interacción con el par electrónico del oxígeno del metanol, con distancias de enlace de 1.872 y 1.999 Å, respectivamente.

El compuesto **4**, muestra dos interacciones; una entre el grupo hidroxilo de la tirosina y el oxígeno de una molécula de agua de cristalización con y la segunda entre un par electrónico libre del carbonilo con la molécula de agua, con distancias de enlace de 2.116 y 1.875 Å, respectivamente.

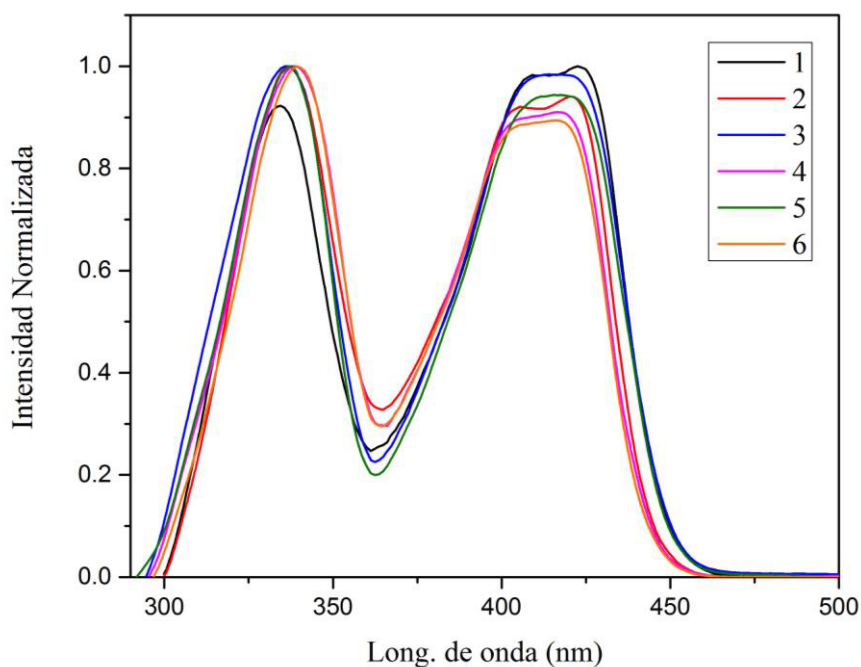


**Figura 23.** Interacciones intermoleculares entre moléculas del compuesto 1, 2 y 4.

## 6.5 Propiedades ópticas.

### 6.5.1 Espectroscopia UV-Vis.

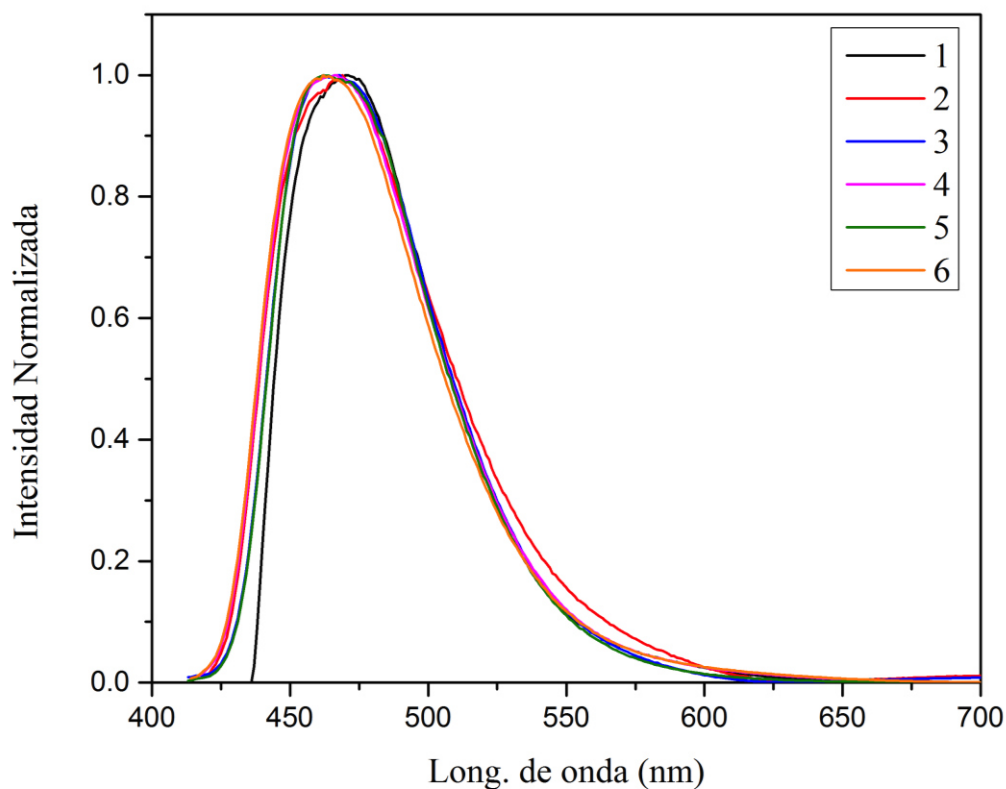
En la Tabla 12 se resumen las propiedades fotofísicas de los compuestos organoestaño en  $\text{CHCl}_3$ . La Figura 24 presenta los espectros de absorción de los compuestos **1-6** fueron obtenidos en  $\text{CHCl}_3$  grado espectroscópico debido a que es un solvente en el cual los compuestos son solubles. En general, los compuestos exhiben una banda en el visible con  $\lambda_{\text{max}}$  alrededor de 420 nm atribuido a la transición  $n \rightarrow \pi^*$  del grupo carboxilato y el grupo cromóforo azometino. Adicionalmente, una banda a 335 nm atribuido a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  debido a la transferencia de carga intramolecular (TCI) que tiene lugar dentro del segmento naftilo. La presencia de un desplazamiento batocrómico observado en las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el espectro de los compuestos de estaño respecto a los ligantes libres (alrededor de 303 nm) es atribuido a la coordinación del nitrógeno azometino con el átomo de estaño. **¡Error! Marcador no definido.**



**Figura 24.** Espectros de absorción normalizados para los compuestos **1-6** en  $\text{CHCl}_3$ .

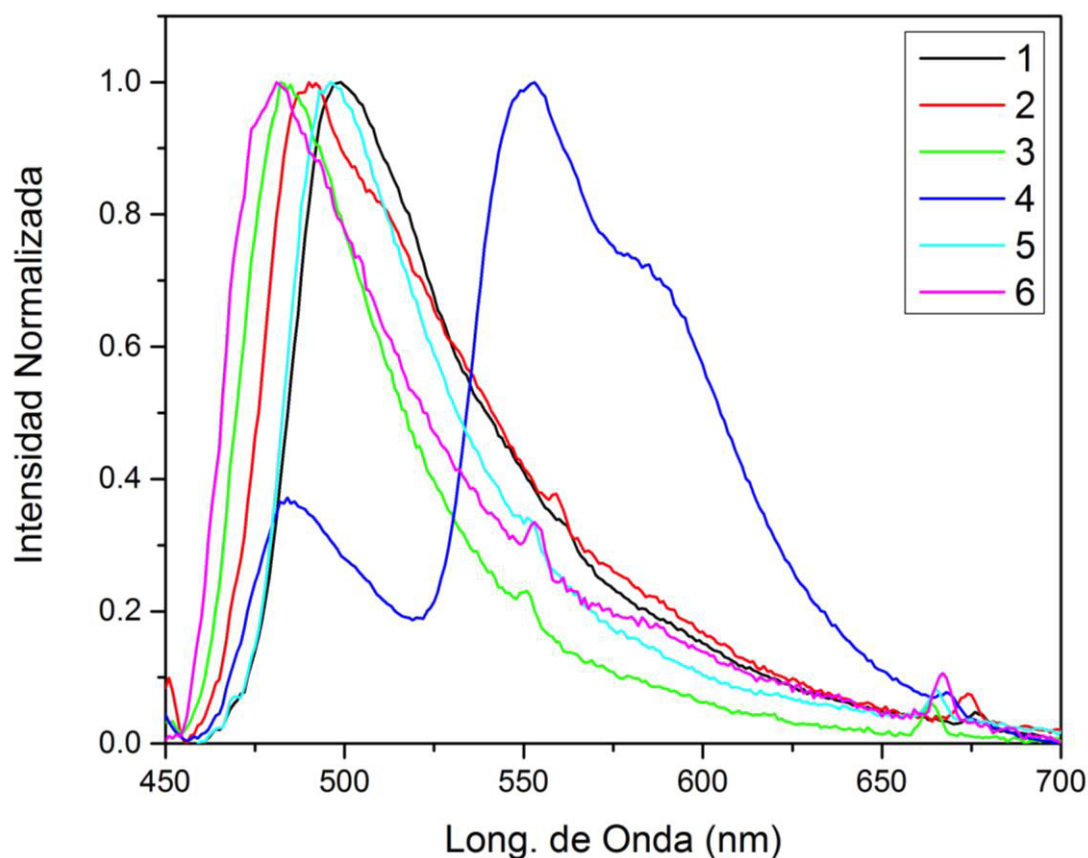
### 6.5.2 Espectroscopía de fluorescencia.

Los espectros de emisión en disolución de  $\text{CHCl}_3$  a temperatura ambiente (Figura 25) para los compuestos de estaño **1-6** fueron medidos bajo una excitación alrededor de 410 nm. Se aprecia que las bandas de emisión para los compuestos de estaño presentan un patrón semejante alrededor de los 465 nm, el cual es atribuido a la transferencia de carga metal a ligando (LMCT) o transferencia de carga ligando a metal (MLCT).<sup>43-48</sup> Por otro lado, cuando el espectro de emisión de los compuestos es obtenido por una excitación correspondiente al pico de absorción de baja longitud de onda (alrededor de 325) la intensidad de la emisión decrece a la mitad aproximadamente para todos los compuestos (Ver anexos).



**Figura 25.** Espectros de emisión normalizados para los compuestos **1-6** en  $\text{CHCl}_3$ .

El compuesto **4** presenta un efecto de cambio de coloración de la luminiscencia respecto a los demás compuestos, cuando este es irradiado con una lámpara UV de 365 nm presenta una luminiscencia amarilla mientras que en los demás compuestos su luminiscencia es verde-azul. Cabe mencionar que este fenómeno solo ocurre en estado sólido, ya que todos los compuestos presentan el mismo comportamiento cuando se encuentran en disolución. En la Figura 26 se muestra el espectro de emisión en estado sólido, en el cual se puede observar un desplazamiento a hacia el rojo con una emisión centrada en los 550 nm correspondiente a la emisión amarilla (desplazándose alrededor de 90 nm respecto a el espectro de emisión en disolución), mientras que el resto de los espectros presentan el mismo comportamiento que cuando están disueltos en  $\text{CHCl}_3$ .



**Figura 26.** Espectro de emisión en estado sólido para los compuestos **1-6**.



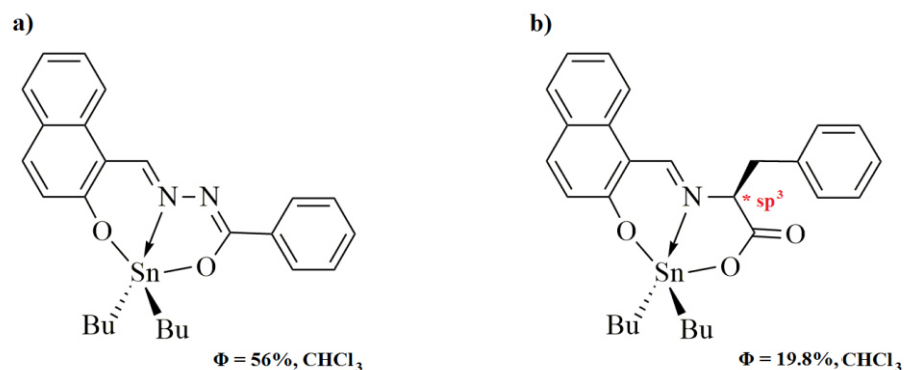
Este fenómeno resulta ser muy interesante para evaluarlo de forma independiente, ya que las propiedades que posee le brinda la posibilidad de ser aplicado en otras áreas de investigación. Cabe mencionar que los materiales luminiscentes en estado sólido pueden ser usados en dispositivos electroluminiscentes.<sup>49</sup>

**Tabla 12.** Propiedades ópticas de los compuestos de estaño **1-6** en CHCl<sub>3</sub>.

| Compuesto | $\lambda_{\text{abs}}$<br>[nm] | $\epsilon$ [ $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ] | $\lambda_{\text{em}}^{\text{a}}$ [nm] | $\Delta\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] | $\Phi$ [%] |
|-----------|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|------------|
| <b>1</b>  | 333, 422                       | 4.56                                                 | 471 (412)                             | 2465.26                          | 13.74      |
| <b>2</b>  | 335, 420                       | 7.22                                                 | 469 (410)                             | 2487.56                          | 8.58       |
| <b>3</b>  | 335, 414                       | 9.56                                                 | 468 (404)                             | 2787.07                          | 19.03      |
| <b>4</b>  | 338, 417                       | 7.82                                                 | 467 (407)                             | 2567.54                          | 21.25      |
| <b>5</b>  | 336, 415                       | 8.34                                                 | 462 (405)                             | 2451.36                          | 19.80      |
| <b>6</b>  | 339, 416                       | 10.20                                                | 462 (406)                             | 2487.56                          | 19.46      |

<sup>a</sup> En paréntesis, longitud de onda de excitación.

Como se ha descrito anteriormente los compuestos **1-6** son moléculas que poseen un centro estereogénico dentro del anillo de cinco miembros formado con el átomo de estaño, lo cual indica que tienen un carbono con hibridación  $\text{sp}^3$ , provocando una menor deslocalización de los electrones en la molécula, esto justifica la disminución en los valores obtenidos de rendimiento cuántico en comparación a lo reportado por el grupo de investigación para compuestos organoestaño derivados de bases de Schiff, los cuales tienen rendimientos cuánticos de hasta 36 y 56% con mayores sistemas deslocalizados de electrones (Figura 27).



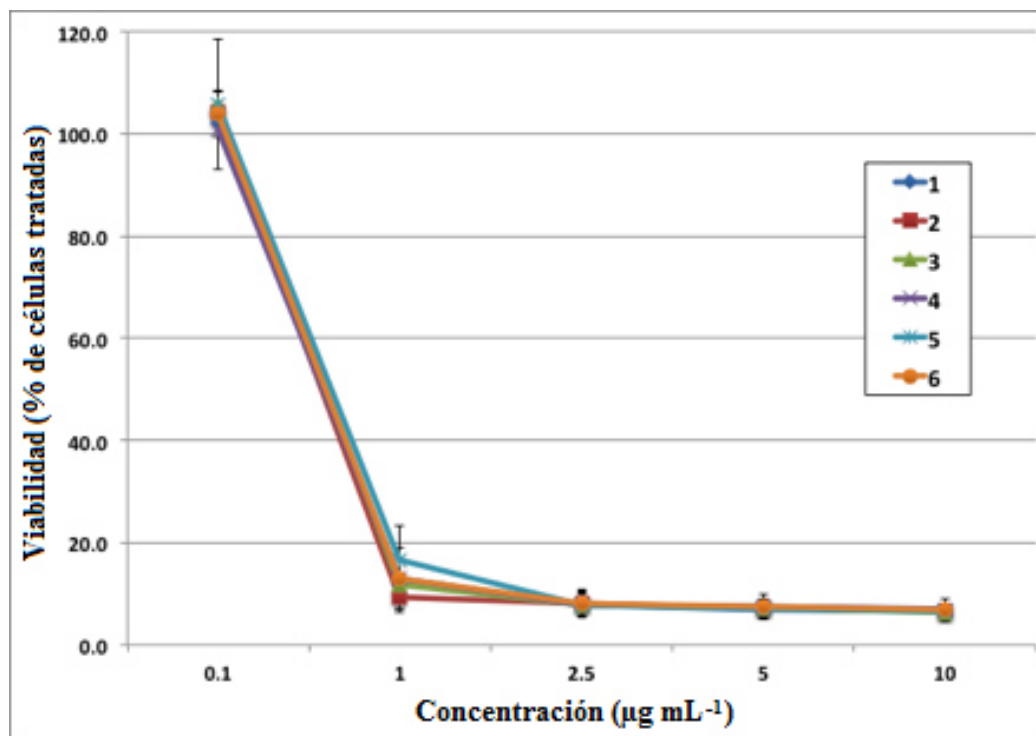
**Figura 27.** Influencia de la deslocalización electrónica en el rendimiento cuántico de los compuestos organoestaño. a) Compuesto organoestaño con un sistema deslocalizado de electrones. b) Compuesto **5** con un carbono  $\text{sp}^3$  del centro estereogénico.

## 6.6 Determinación de la citotoxicidad.

Se sembraron células de melanoma murino en placas de 96 pocillos a una densidad de  $1 \times 10^4$  células por pocillo en 100  $\mu\text{L}$  de medio y se incubaron durante 24 horas a  $37^\circ\text{C}$ . El medio fue cambiado y se añadieron los compuestos a concentraciones de 0.1 hasta 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Como controles se usaron células no tratadas o tratadas con dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich Co, St. Louis, MO). Veinticuatro horas más tarde se añadieron 10 ml de alamarBlue (Biosource Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) a cada pocillo. La viabilidad de los cultivos se midió como cambio de color de reactivo por espectrofotometría en un lector de microplacas ELISA (Biotek Multiskan ELX800, BioTek Instruments, Inc, Winooski, VT) a longitudes de onda duales de 570 y 600 nm de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La viabilidad de las células fue afectada en gran medida a concentraciones mayores de 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para todos los compuestos (Figura 28). A la concentración más baja (0.1  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) los compuestos resultaron ser prácticamente inocuos a las células. Estos resultados son similares respecto a compuestos de estaño derivados de bases de

Schiff usados como marcador fluorescente en células fijas, por lo que los compuestos **1-6** podrían ser usados en aplicaciones médicas a esta concentración ( $0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ ).



**Figura 28.** Efecto citotóxico de los compuestos de estaño. Células de melanoma B16F10 fueron tratadas a concentraciones de 10, 5, 2.5, 1 and  $0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$  por 24 h.

### 6.7 Tinción de fibroína de seda.

La incorporación de los compuestos organoestaño luminiscentes en la fibroína de seda se realizó mediante un rápido proceso de inmersión. Cabe mencionar que se empleó fibroína de seda libre de sericina, previamente desgomada bajo el procedimiento descrito por Kaplan *et al.*<sup>15</sup>

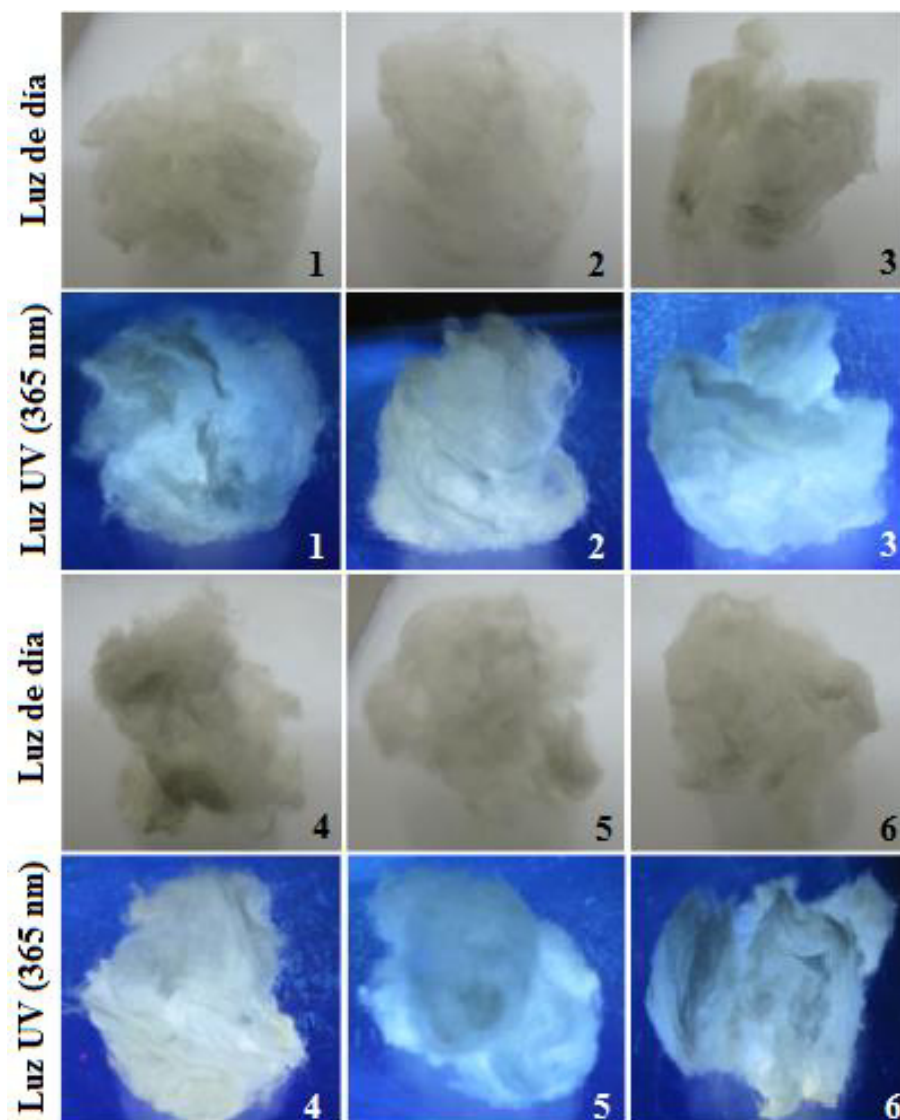
La metodología empleada presenta algunas ventajas frente a los métodos descritos en la literatura para la obtención de fibroína de seda luminiscente, tales como menor tiempo de procesamiento, menor consumo energético, bajo costo, y no es necesario esperar los ciclos evolutivos del gusano de seda.<sup>18</sup>

En la Figura 29 se ilustra el sistemas empleado para realizar la tinción de la fibroína de seda con los compuestos organoestaño. Una vez transcurrido los 30 minutos la solución se deja enfriar a temperatura ambiente, y la fibroína de seda es removida para realizarle una serie de lavados con agua destilada para retirar el excedente. Finalmente la fibroína de seda es colocada en una estufa a 60° C para su secado.



**Figura 29.** Sistema de inmersión empleado para la tinción de fibroína de seda con los compuestos organoestaño 1-6.

En la Figura número 30 se observan las fibras de fibroína de seda cuando son irradiadas con luz UV de 365 nm y vistas con luz normal. Se puede apreciar la eficiencia del método al obtener fibras teñidas de manera uniforme con una luminiscencia homogénea.

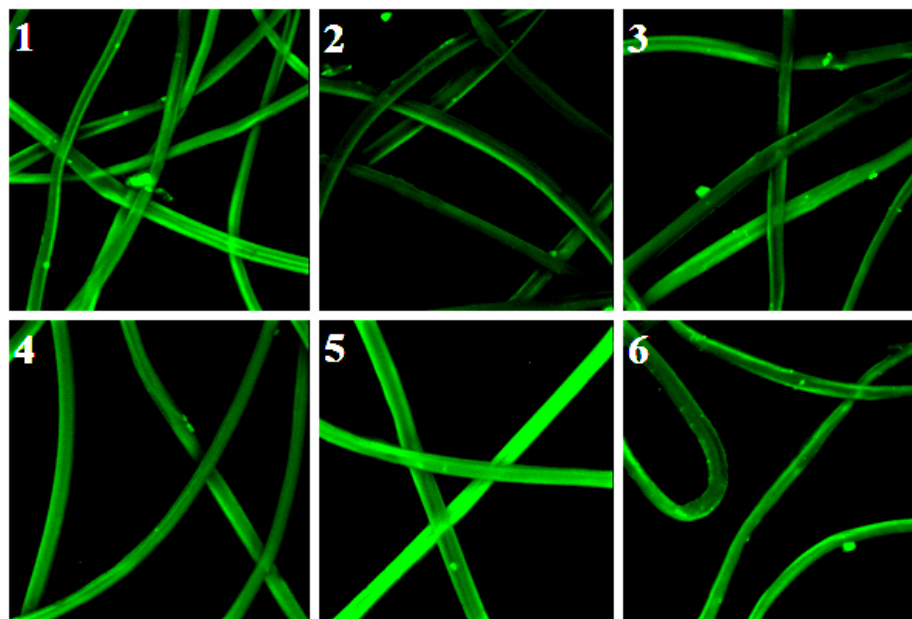


**Figura 30.** Fibroína de seda luminiscente con los compuestos organoestaño **1-6** vista con luz de día y bajo una lámpara UV de 365 nm.

### 6.8. Imágenes por microscopía confocal.

Las imágenes de la fibroína luminiscente resultante de la incorporación de los compuestos de estaño fueron evaluadas por microscopia confocal (Figura 31). Es apreciable que los compuestos fueron incorporados uniformemente en la fibroína y esta muestra una luminiscencia clara cuando es irradiada con un láser UV de una longitud de onda de 405 nm, esta excitación es similar a la longitud de onda para los espectros de emisión de los compuestos en solución (410 nm). Cabe mencionar que la suave luminiscencia endógena de la fibroína fue eliminada, esto sugiere que la luminiscencia observada es completamente atribuida a la emisión de los compuestos incorporados en la fibra.

Por otro lado, no se observa una diferencia significativa en la intensidad de la luminiscencia en las distintas fibroínas, excepto para la fibra tratada con el compuesto **2** mostrando una menor intensidad, lo cual es atribuido a que este compuesto presenta el menor rendimiento cuántico. Es importante señalar que la luminiscencia fue evaluada con otros láseres de longitud de onda de 473 y 635 nm, sin embargo mostraron una menor y nula luminiscencia, respectivamente.

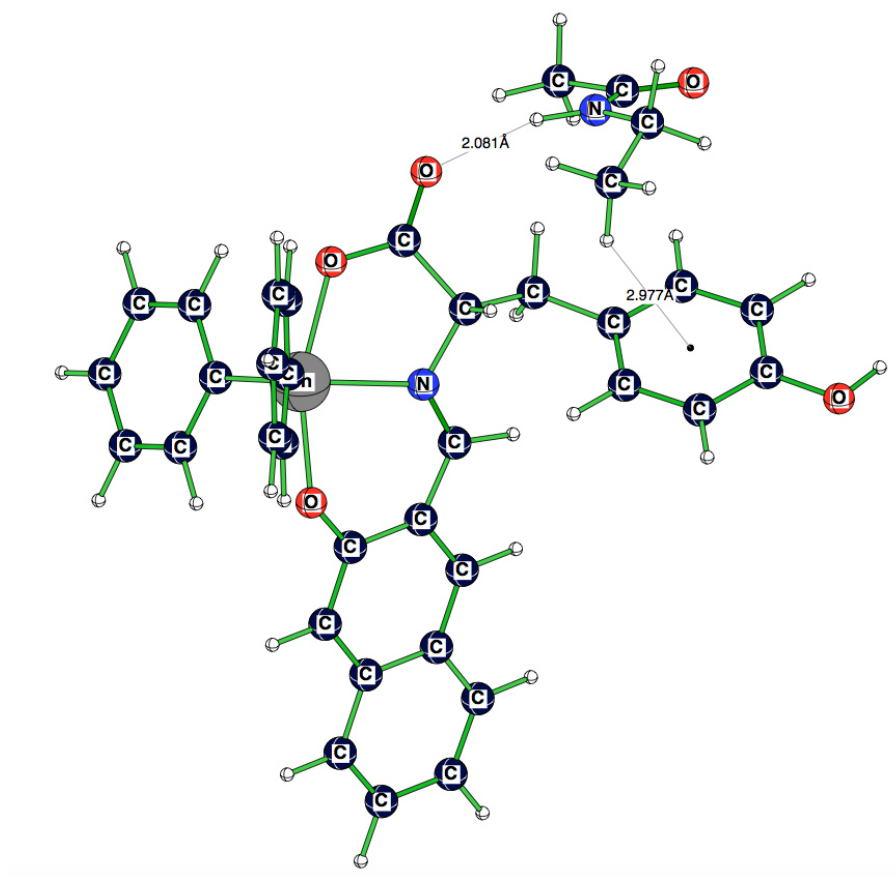


**Figura 31.** Imágenes de fibroína de seda luminiscente por microscopía confocal.

Comparando este método de tinción por medio de la inmersión con respecto a lo reportado por Han *et al.*<sup>18</sup>, este método resulta ser una vía eficiente, más rápida y de bajo costo para la producción de fibroína de seda luminiscente, debido a que no depende del ciclo evolutivo del gusano de seda.

## 6.9 Métodos computacionales.

Basándose en los cálculos de la teoría del funcional de la densidad (DFT), la geometría optimizada del compuesto organoestaño-fibroína, tomando como modelo el compuesto **4** reveló dos interacciones estabilizantes no covalentes principales entre el compuesto y el modelo de fibroína: 1) un enlace de hidrógeno intermolecular corto entre el grupo N-H del grupo amino libre de la fibroína y el grupo C=O del carbonilo del compuesto organoestaño con una distancia de enlace N—H···O de 2.081 Å, véase la Figura 36), y 2) una interacción C—H··· $\pi$ <sup>50</sup> entre el grupo CH<sub>3</sub> de la fibroína y el fragmento fenol del compuesto organoestaño con una distancia del H al centro del anillo fenólico de 2.977 Å, véase la Figura 32). Los cálculos revelaron una energía de interacción moderadamente grande (-10.65 kcal/mol) para el complejo modelo en el nivel B97D/6-31+G(d,p) + LANL2DZ, y dieron estimaciones aún más altas basadas en cálculos de punto único a MP2/aug-ccPVDZ + LANL2DZ nivel de base mixta (-17,69 kcal/mol), lo que indica la importancia de los efectos de dispersión en la estabilización del modelo del compuesto organoestaño-fibroína.



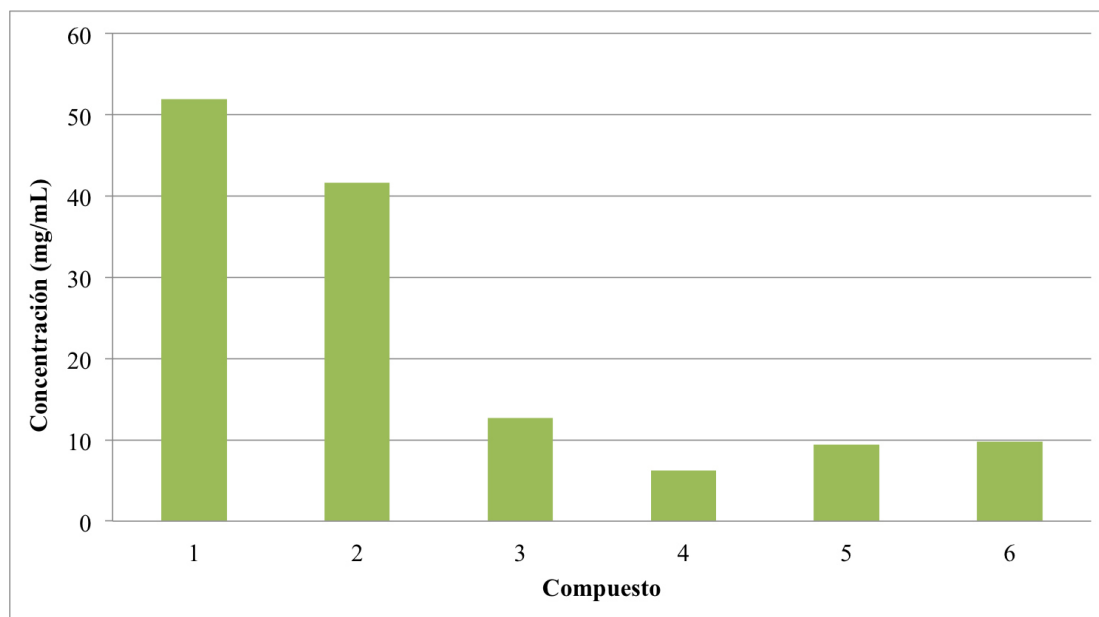
**Figura 32.** Modelado computacional de las interacciones del compuesto organoestaño **4** y la fibroína.

### 6.10 Cuantificación de los compuestos en la fibroína

Se encontró que el tratamiento de la fibroína luminiscente con DMSO conduce a la extracción completa de los compuestos de la fibra. Por ello, se utilizó DMSO para la extracción de la fibroína teñida, seguida de la cuantificación por espectroscopía UV-Vis. Como se muestra en la Figura 33, la concentración de los compuestos fue más alta en el caso de las fibras tratadas con los compuestos **1** y **2**, los cuales son compuestos derivados del triptófano, obteniendo concentraciones de 0.052 y 0.042 mg mL<sup>-1</sup>, respectivamente. Por otro lado, el resto de las fibras tuvieron una concentración promedio de 0.009 mg mL<sup>-1</sup>. Con apoyo de los resultados obtenidos

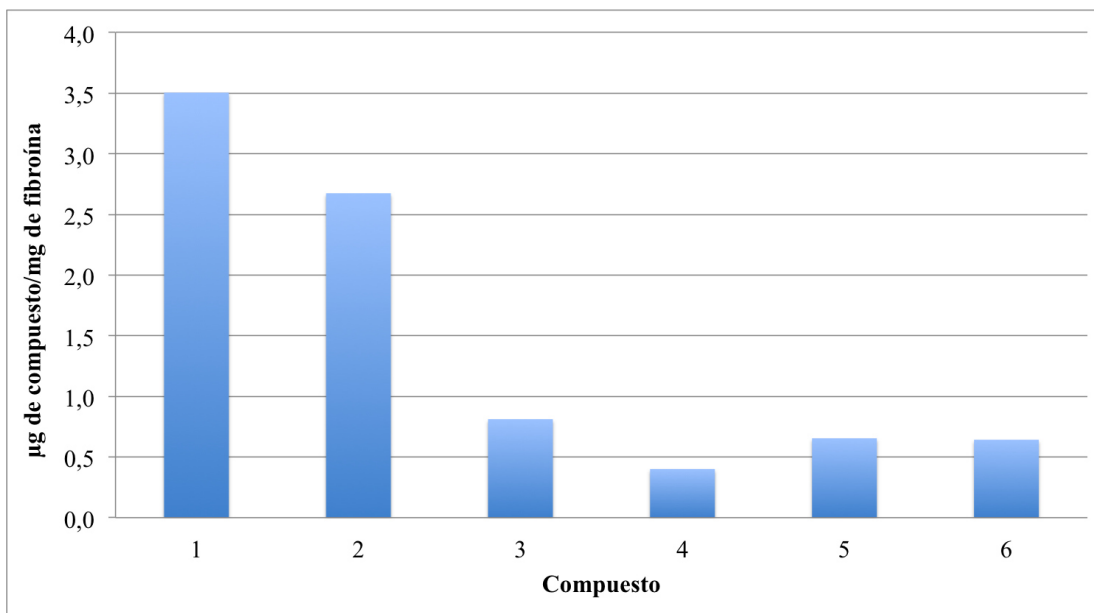


en el modelado computacional de las posibles interacciones entre la fibroína y los compuestos organoestaño, nuestra propuesta es que existe una mayor interacción intermolecular entre el grupo indol del triptófano y los grupos carboxilato de la fibroína, así como también, interacciones entre los carboxilatos de los compuestos y los grupos amino libres a lo largo de la fibra, por esta razón la fibroína de seda retuvo una mayor concentración de los compuestos **1** y **2**.



**Figura 33.** Cuantificación de miligramos de compuesto en la fibroína en solución.

Adicionalmente, para una mayor claridad se correlacionó la concentración del compuesto por miligramo de fibroína de seda empleado en la tinción (Figura 34). Además se observa una mejor afinidad con los compuestos con sustituyentes *n*-butilo (**1**, **3** y **5**), lo cual puede ser atribuido a un mayor impedimento estérico de los anillos aromáticos de los compuestos difenil sustituidos (**2**, **4**, **6**) y los segmentos de aminoácidos de la fibroína.



**Figura 34.** Determinación de la concentración de compuesto por miligramos de fibra.

## **CAPÍTULO 7**

## **CONCLUSIONES**

## 7. Conclusiones

Se realizó satisfactoriamente y por primera vez, la síntesis asistida por microondas y reacción por multicomponentes de seis nuevos compuestos de estaño luminiscentes derivados de bases de Schiff con aminoácidos, teniendo rendimientos químicos excelentes superiores del 94%.

En cuanto a las propiedades fotofísicas, se logró determinar el rendimiento cuántico de los compuestos **1-6**, resultando estar en un rango de 8 al 21%, el cual se mejoró respecto a reportes previos dentro del grupo de investigación para moléculas análogas.

La actividad citotóxica muestra que los compuestos **1-6** resultan ser prácticamente inocuos a las células a una concentración de  $0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ , permitiendo su aplicación en el área médica.

Por otro lado, en cuanto a la producción de la fibroína luminiscente, se realizó mediante un método de inmersión, el cual resulta ser más rápido, económico, sencillo e igual de eficiente que los métodos reportados en la literatura.

Mediante un modelado computacional del compuesto organoestaño-fibroína, tomando como modelo el compuesto **4** reveló dos interacciones estabilizantes no covalentes principales entre el compuesto y el modelo de fibroína, siendo del tipo puente de hidrógeno con una energía de interacción alrededor de  $-10.65 \text{ kcal/mol}$ .

Como puede observarse con las imágenes de microscopía confocal, la incorporación de los compuestos luminiscentes organoestaño en la fibroína resulta eficiente, sin embargo la concentración de cada compuesto es mayor a la permitida para la viabilidad del crecimiento celular, suponiendo que la concentración permanezca constante durante la fabricación del andamio. Por otro lado, para futuras investigaciones se podría controlar a una concentración en la cual, como ya se demostró los compuestos resultan ser inocuos.

## **CAPÍTULO 8**

### **REFERENCIAS**

## 8. Referencias.

1. Lee, S. M., Sim, K. S. & Lo, K. M. Synthesis, characterization and biological studies of diorganotin(IV) complexes with tris[(hydroxymethyl)aminomethane] Schiff bases. *Inorganica Chim. Acta* **429**, 195–208 (2015).
2. Muñoz-Flores, B. M. *et al.* Synthesis, X-ray diffraction analysis and nonlinear optical properties of hexacoordinated organotin compounds derived from Schiff bases. *J. Organomet. Chem.* **769**, 64–71 (2014).
3. Sedaghat, T. *et al.* Diorganotin(IV) complexes with 2-furancarboxylic acid hydrazone derivative of benzoylacetone: Synthesis, X-ray structure, antibacterial activity, DNA cleavage and molecular docking. *J. Organomet. Chem.* **794**, 223–230 (2015).
4. Davies, A. G., Gielen, M., Pannell, K. H. & Tiekink, E. R. T. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications. Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications* (2008). doi:10.1002/9780470758090
5. Singh, H. L. Synthesis, spectral, 3D molecular modeling and antibacterial studies of dibutyltin (IV) Schiff base complexes derived from substituted isatin and amino acids. *Nat. Sci.* **4**, 170–178 (2012).
6. Aman, R. & Matela, G. Tin(IV) Complexes of Schiff Base Derived from Amino Acid: Synthesis and Characteristic Spectral Studies. *J. Chem.* Article ID 637290 (2013).
7. Basu Baul, T. S. *et al.* Synthesis, photophysical properties and structures of organotin-Schiff bases utilizing aromatic amino acid from the chiral pool and evaluation of the biological perspective of a triphenyltin compound. *J. Inorg. Biochem.* **168**, 76–89 (2017).

8. Basu Baul, T. S. *et al.* Organotin(IV) complexes derived from proteinogenic amino acid: synthesis, structure and evaluation of larvicidal efficacy on *Anopheles stephensi* mosquito larvae. *Appl. Organomet. Chem.* **31**, (2017).
9. Kobakhidze, N. *et al.* New pentacoordinated Schiff-base diorganotin(IV) complexes derived from nonpolar side chain  $\alpha$ -amino acids. *J. Organomet. Chem.* **695**, 1189–1199 (2010).
10. Garza-Ortiz, A. *et al.* Novel organotin(IV) schiff base complexes with histidine derivatives: Synthesis, characterization, and biological activity. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2013**, (2013).
11. Hong, M., Chang, G., Lia, R. & Niu, M. Anti-proliferative activity and DNA/BSA interactions of five mono- or di-organotin(IV) compounds derived from 2-hydroxy-N'-[(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-benzohydrazone. *New J. Chem.* **40**, 7889–7900 (2016).
12. García-López, M. C. *et al.* Synthesis and photophysical characterization of organotin compounds derived from Schiff bases for organic light emitting diodes. *Dye. Pigment.* **106**, 188–196 (2014).
13. Jiménez-Pérez, V. M. *et al.* New application of fluorescent organotin compounds derived from Schiff bases: synthesis, X-ray structures, photophysical properties, cytotoxicity and fluorescent bioimaging. *J. Mater. Chem. B* **3**, 5731–5745 (2015).
14. O'Brien, F. J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Mater. Today* **14**, 88–95 (2011).
15. Rockwood, D. N. *et al.* Materials fabrication from Bombyx mori silk fibroin. *Nat. Protoc.* **6**, 1612–1631 (2011).

16. Jiang, L. *et al.* Identification of a midgut-specific promoter in the silkworm *Bombyx mori*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **433**, 542–546 (2013).
17. Li, Z. *et al.* Construction of transgenic silkworm spinning antibacterial silk with fluorescence. *Mol. Biol. Rep.* **42**, 19–25 (2015).
18. Tansil, N. C., Koh, L. D. & Han, M. Y. Functional silk: Colored and luminescent. *Advanced Materials* **24**, 1388–1397 (2012).
19. Chu, M. & Liu, G. Fluorescent silkworm silk prepared via incorporation of green, yellow, red, and near-infrared fluorescent quantum dots. *IEEE Trans. Nanotechnol.* **7**, 308–315 (2008).
20. Zhang, P., Lan, J., Wang, Y., Xiong, Z. H. & Huang, C. Z. Luminescent golden silk and fabric through in situ chemically coating pristine-silk with gold nanoclusters. *Biomaterials* **36**, 26–32 (2015).
21. Han, J. *et al.* Patterning and photoluminescence of CdS nanocrystallites on silk fibroin fiber. *J. Nanoparticle Res.* **12**, 347–356 (2010).
22. Teale, F. W. & Weber, G. Ultraviolet fluorescence of the aromatic amino acids. *Biochem. J.* **65**, 476–482 (1957).
23. Liu, J. M. *et al.* High-level expression of orange fluorescent protein in the silkworm larvae by the Bac-to-Bac system. *Mol. Biol. Rep.* **36**, 329–335 (2009).
24. Royer, C. *et al.* Biosynthesis and cocoon-export of a recombinant globular protein in transgenic silkworms. *Transgenic Res.* **14**, 463–472 (2005).
25. Tamura, T. *et al.* Germline transformation of the silkworm *Bombyx mori* L. using a piggyBac transposon-derived vector. *Nat. Biotechnol.* **18**, 81–84



- (2000).
26. Camacho-Camacho, C. *et al.* Synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxic activity of novel polymeric triorganotin(IV) complexes of urocanic acid. *Appl. Organomet. Chem.* **27**, 45–51 (2013).
  27. Beltrán, H. I., Zamudio-Rivera, L. S., Mancilla, T., Santillan, R. & Farfán, N. One-step preparation, structural assignment, and x-ray study of 2,2-di-n-butyl- and 2,2-diphenyl-6-aza-1,3-dioxo-2-stannabenzocyclononene-4-ones derived from amino acids. *Chem. - A Eur. J.* **9**, 2291–2306 (2003).
  28. Davies, A. G. *Organotin Chemistry*. (VCH, 1997).
  29. Singh, H. L. & Singh, J. Synthesis, spectroscopic, molecular structure, and antibacterial studies of dibutyltin(IV) Schiff base complexes derived from phenylalanine, isoleucine, and glycine. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2014**, (2014).
  30. Ahmad, F., Parvez, M., Ali, S., Mazhar, M. & Munir, A. Synthesis and spectral studies of tri- and diorganotin(IV) complexes with 5-benzoyl- $\alpha$ -methyl-2-thiopheneacetic acid: crystal structure of  $[(CH_3)_3Sn(C_{14}H_{11}O_3S)]$ . *Synth. React. Inorg. Met. Chem.* **32**, 665–687 (2002).
  31. Macomber, R. S. A Complete Introduction To Modern NMR Spectroscopy. *Physics Today* **52**, 68 (1998).
  32. Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Applied Organometallic Chemistry* **13**, (1997).
  33. Atkins, P. W. & Friedman, R. *Molecular Quantum Mechanics. Oxford University Press* **134**, (2011).
  34. Yadav, L. D. S. *Organic Spectroscopy. Springer* **53**, (2005).

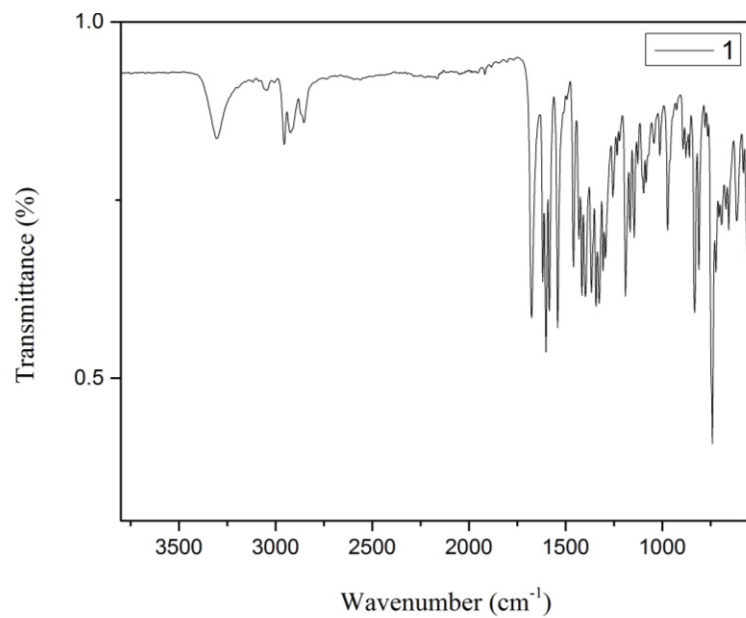
- 
35. Braslavsky, S. E. Glossary of terms used in photochemistry, 3rd edition (IUPAC Recommendations 2006). *Pure Appl. Chem.* **79**, (2007).
36. Sheldrick, G. M. Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. *Acta Crystallogr. Sect. A* **46**, 467–473 (1990).
37. Sheldrick, G. M. SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. *A short Hist. SHELX* **64**, 112–122 (2008).
38. Farrugia, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *J. Appl. Crystallogr.* **32**, 837–838 (1999).
39. Yang, Y., Weaver, M. N. & Merz Jr., K. M. Assessment of the ‘6-31+G\*\* + LANL2DZ’ Mixed Basis Set Coupled with Density Functional Theory Methods and the Effective Core Potential: Prediction of Heats of Formation and Ionization Potentials for First-Row-Transition-Metal Complexes. *J. Phys. Chem. A* **113**, 9843–9851 (2009).
40. Grimme, S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Comput. Chem.* **27**, 1787–1799 (2006).
41. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Had, and D. J. F. Gaussian 09, Revision D.01. *Gaussian Inc., Wallingford* (2013). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
42. Singh, H. L., Singh, J. B. & Bhanuka, S. Synthesis, spectroscopic characterization, biological screening, and theoretical studies of organotin(IV) complexes of semicarbazone and thiosemicarbazones derived from (2-hydroxyphenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone. *Res. Chem. Intermed.* **42**, 997–1015 (2016).
-

43. Parab, K., Venkatasubbaiah, K. & Jäkle, F. Luminescent triarylborane-functionalized polystyrene: Synthesis, photophysical characterization, and anion-binding studies. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 12879–12885 (2006).
44. Jia, W., Liu, Q.-D., Wang, R. & Wang, S. Novel phosphorescent cyclometalated organotin (IV) and organolead (IV) complexes of 2, 6-bis (2'-indolyl) pyridine and 2, 6-bis pyridine. *Organometallics* **22**, 4070–4078 (2003).
45. Park, J.-K. *et al.* Photoluminescence and electroluminescence properties of organotin (IV) complexes. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **321**, 266–270 (2008).
46. Li, S.-H. *et al.* Enhanced fluorescence sensing of hydroxylated organotins by a boronic acid-linked Schiff base. *Chem. Commun. (Camb)*. 4179–81 (2009). doi:10.1039/b906467b
47. Cai, S. L. *et al.* 2-, 3-, and 4-(1-Oxo-1H-2,3-dihydroisoindol-2-yl)benzoic acids and their corresponding organotin carboxylates: Synthesis, characterization, fluorescent, and biological activities. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **20**, 5649–5652 (2010).
48. Golnak, R. *et al.* Influence of the Outer Ligands on Metal-to-Ligand Charge Transfer in Solvated Manganese Porphyrins. *Inorg. Chem.* **55**, 22–28 (2016).
49. Park, S. Y., Ebihara, M., Kubota, Y., Funabiki, K. & Matsui, M. The relationship between solid-state fluorescence intensity and molecular packing of coumarin dyes. *Dye. Pigment.* **82**, 258–267 (2009).
50. Tsuzuki, S., Honda, K., Uchimaru, T., Mikami, M. & Tanabe, K. The magnitude of the CH/ interaction between benzene and some model hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 3746–3753 (2000).

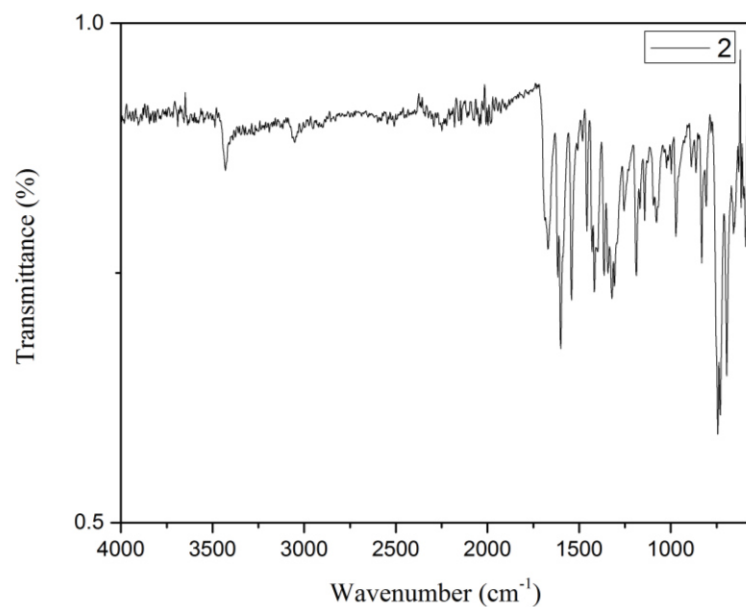
## **CAPÍTULO 9**

### **ANEXOS**

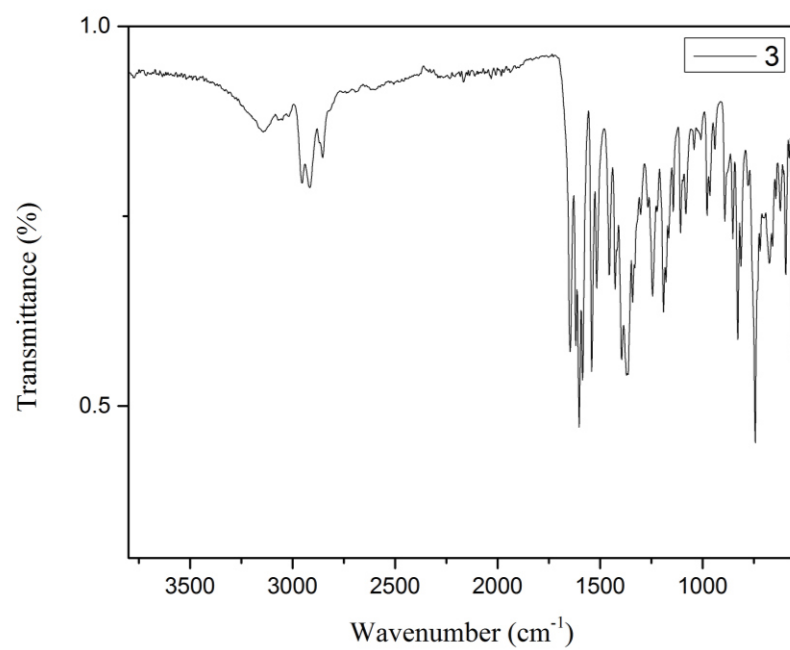
## 9. Anexos



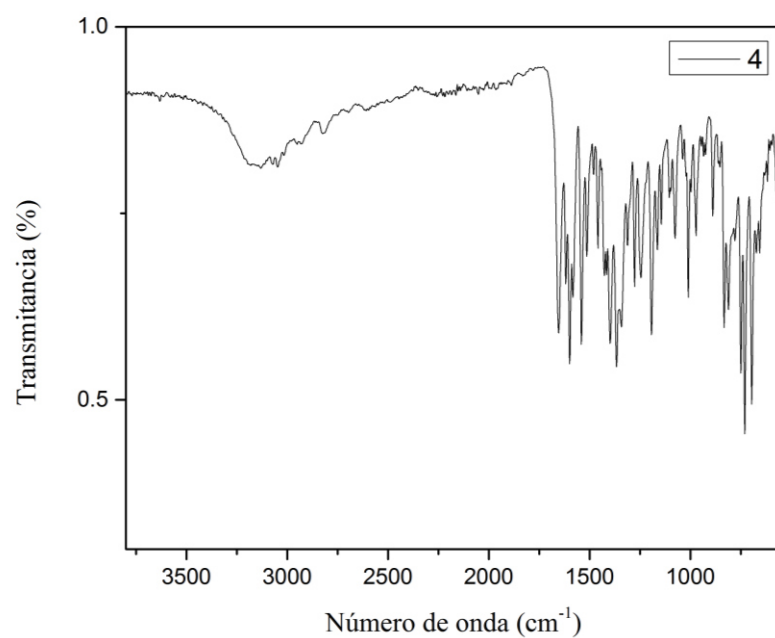
**Figura A 1.** Espectro de IR para el compuesto **1**.



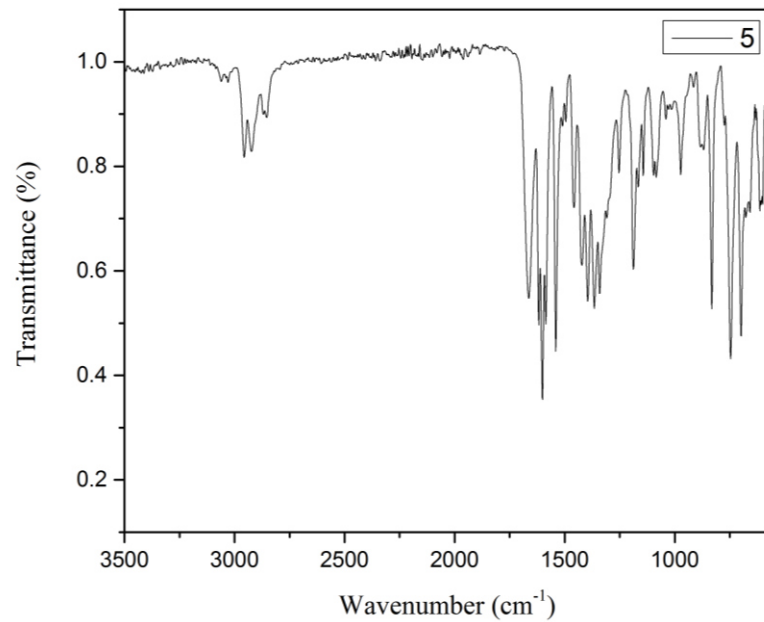
**Figura A 2.** Espectro de IR para el compuesto **2**.



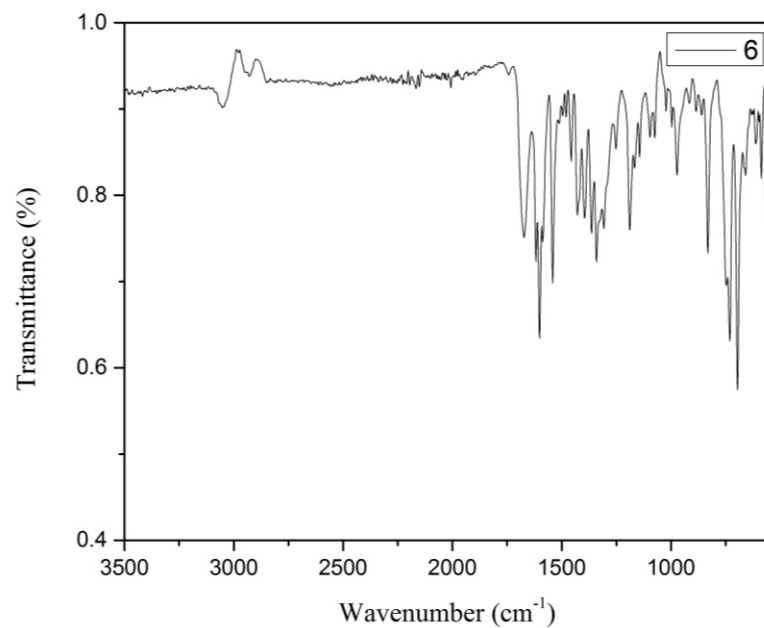
**Figura A 3.** Espectro de IR para el compuesto **3**.



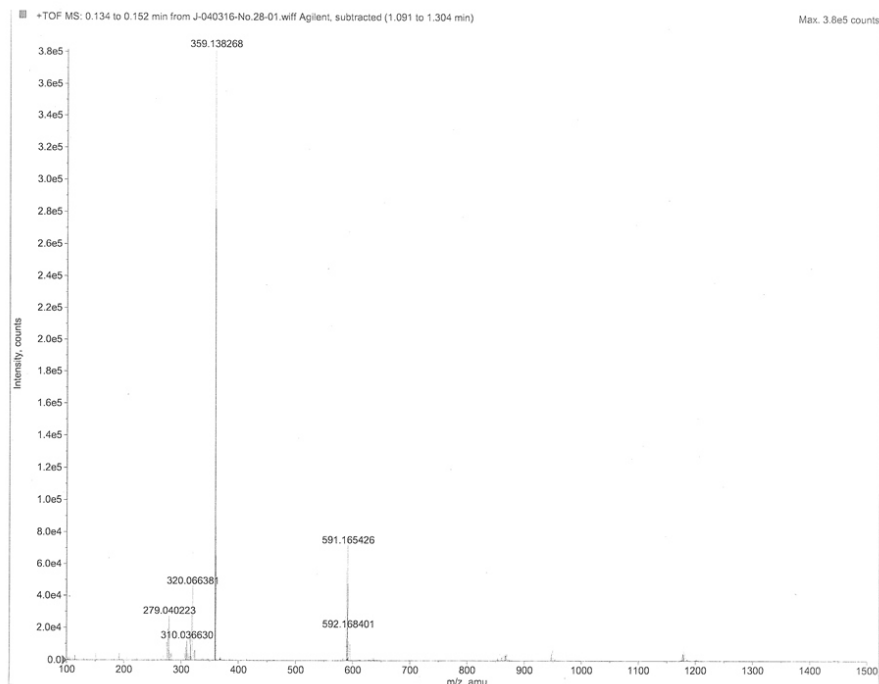
**Figura A 4.** Espectro de IR para el compuesto **4**.



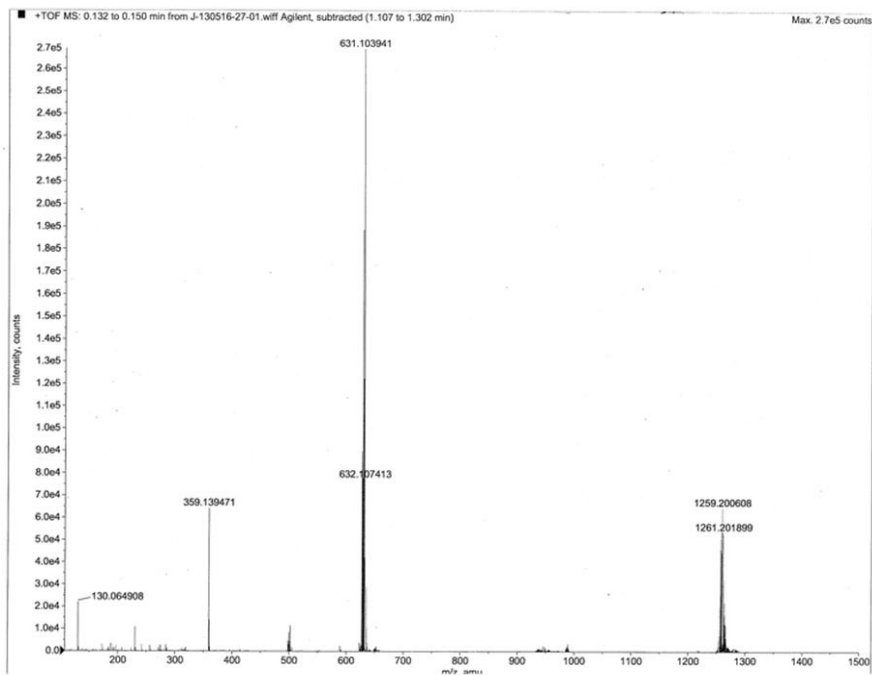
**Figura A 5.** Espectro de IR para el compuesto **5**.



**Figura A 6.** Espectro de IR para el compuesto **6**.

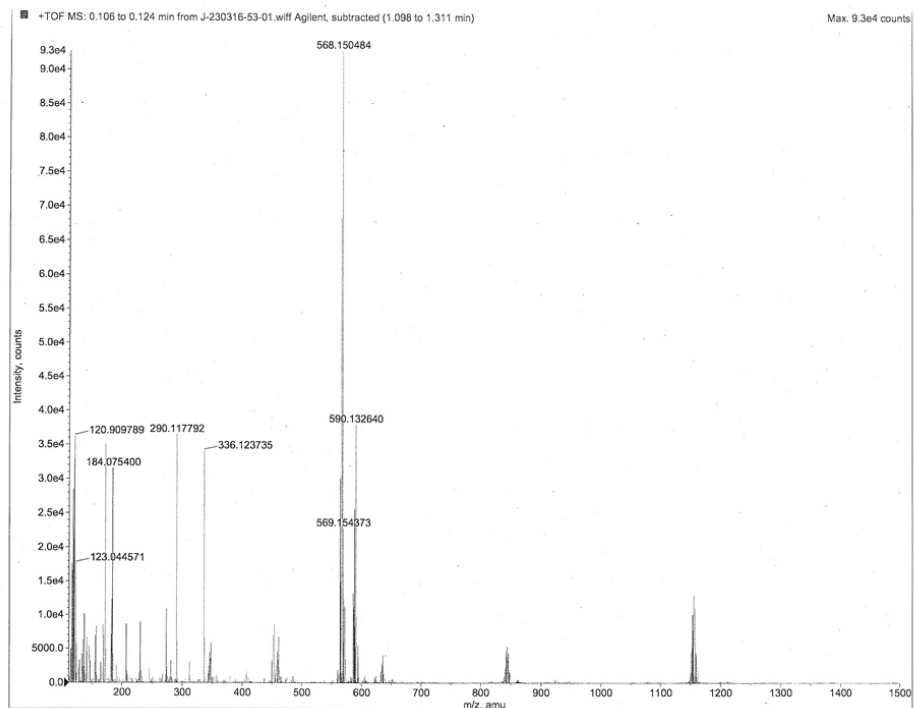


**Figura A 7.** Espectro de masas para el compuesto 1.

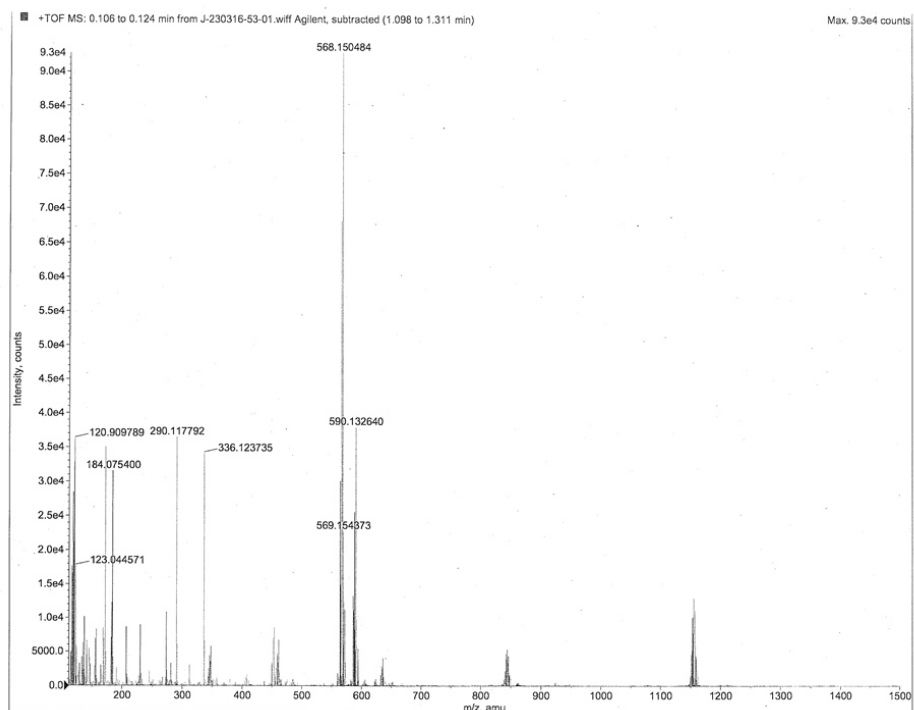


**Figura A 8.** Espectro de masas para el compuesto 2.

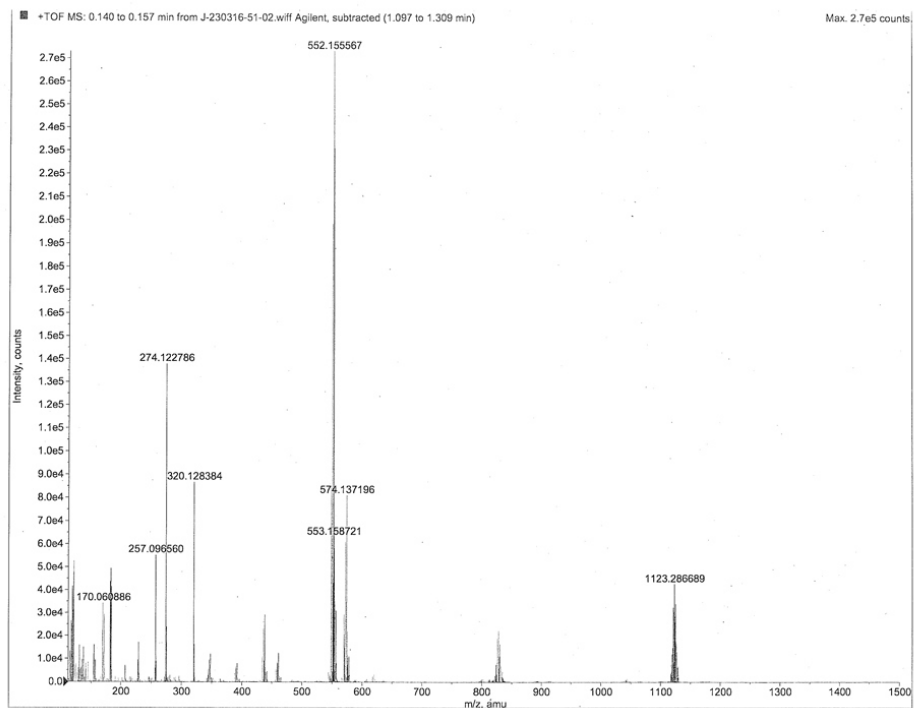




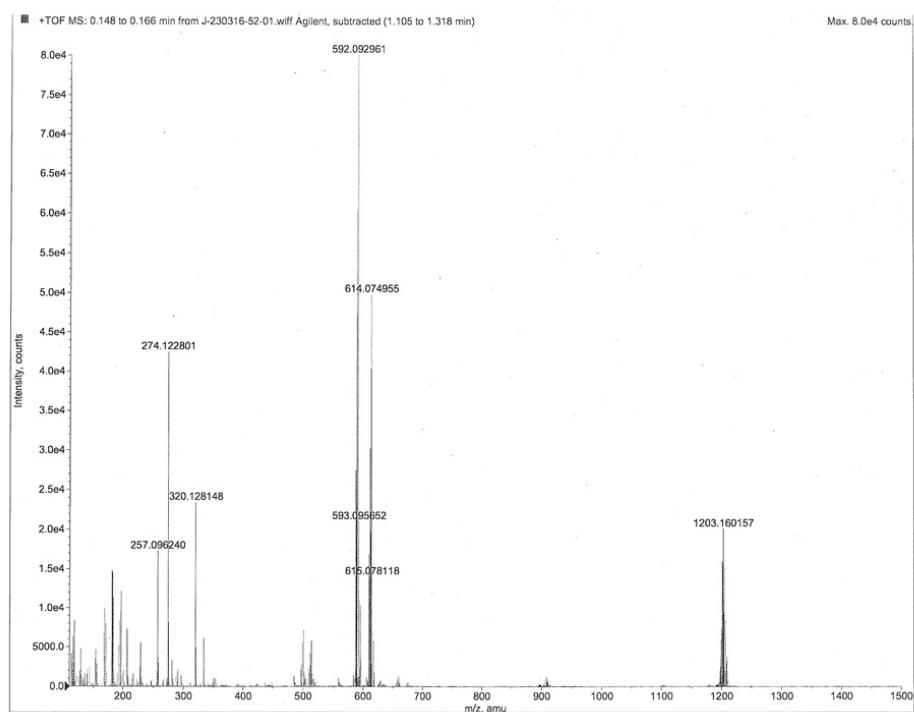
**Figura A 9.** Espectro de masas para el compuesto **3**.



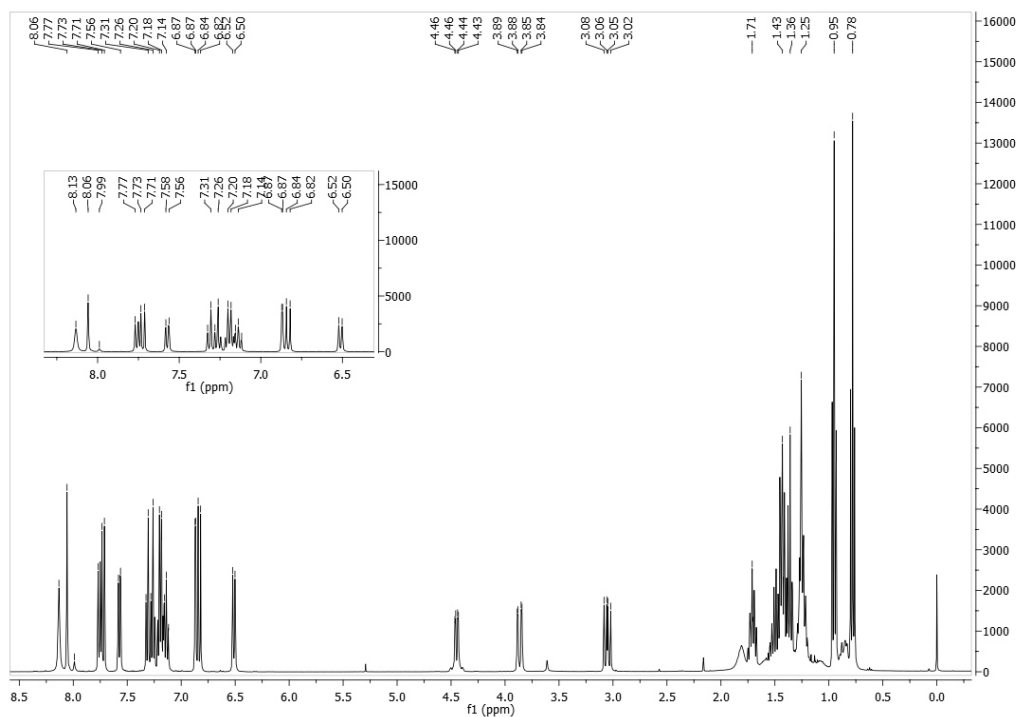
**Figura A 10.** Espectro de masas para el compuesto **4**.



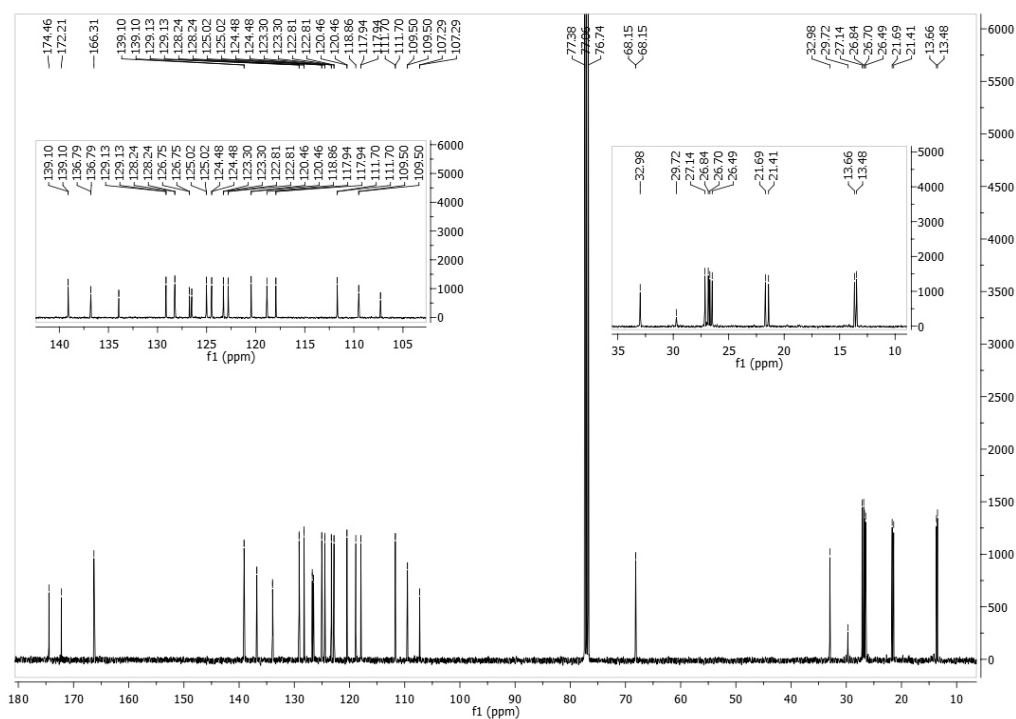
**Figura A 11.** Espectro de masas para el compuesto **5**.



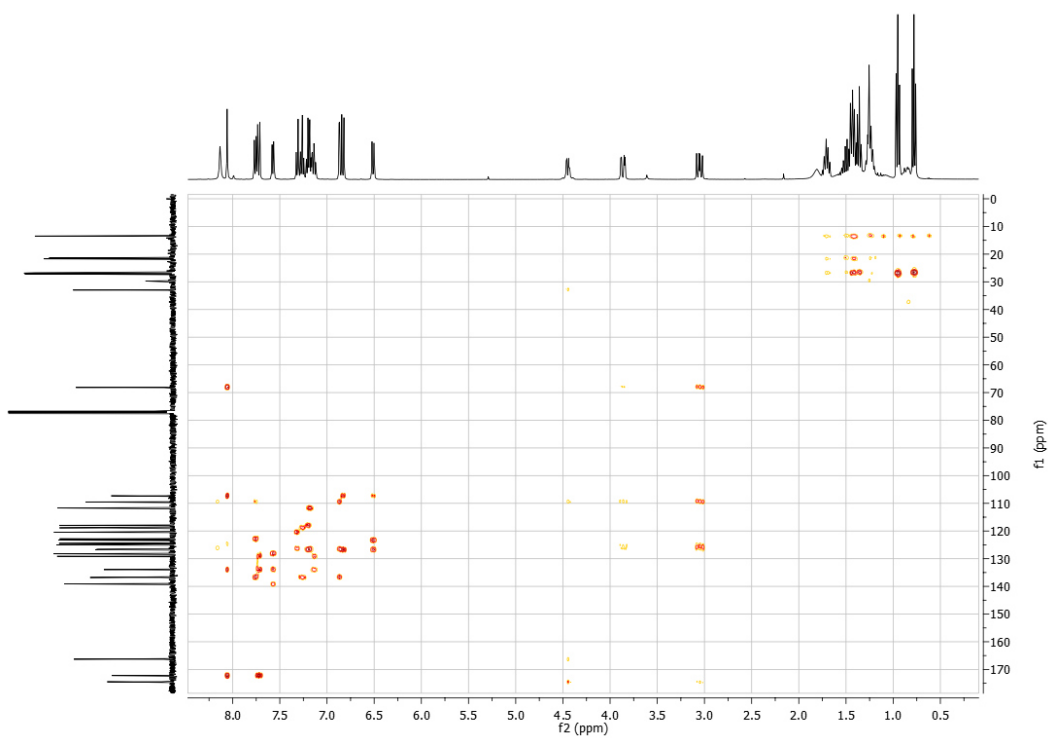
**Figura A 12.** Espectro de masas para el compuesto **6**.



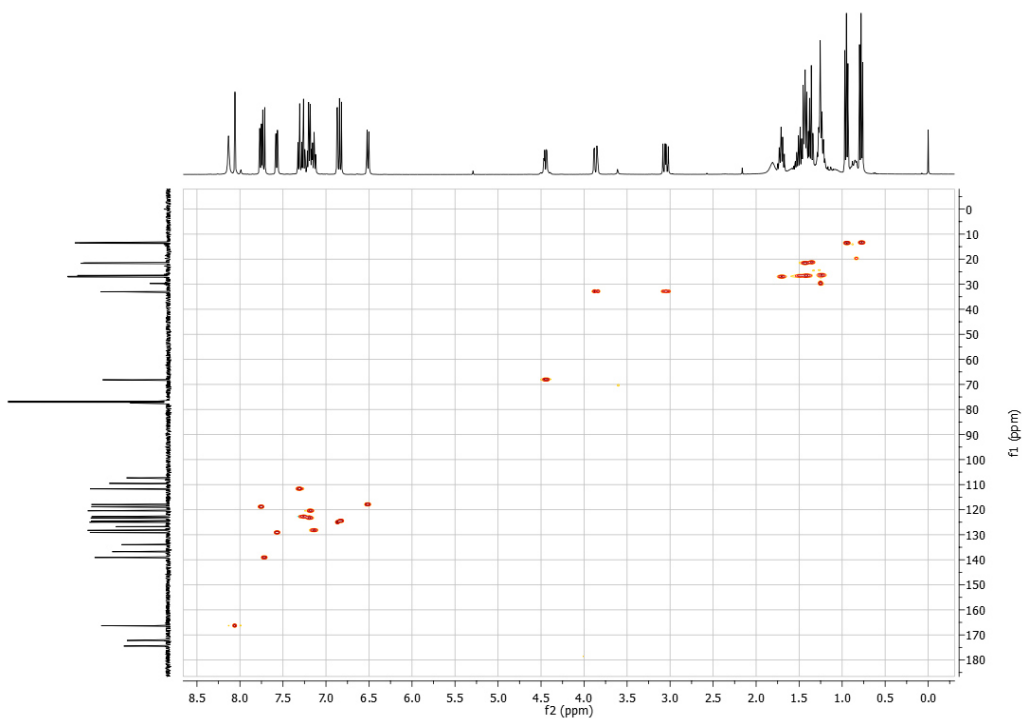
**Figura A 13.** Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **1**.



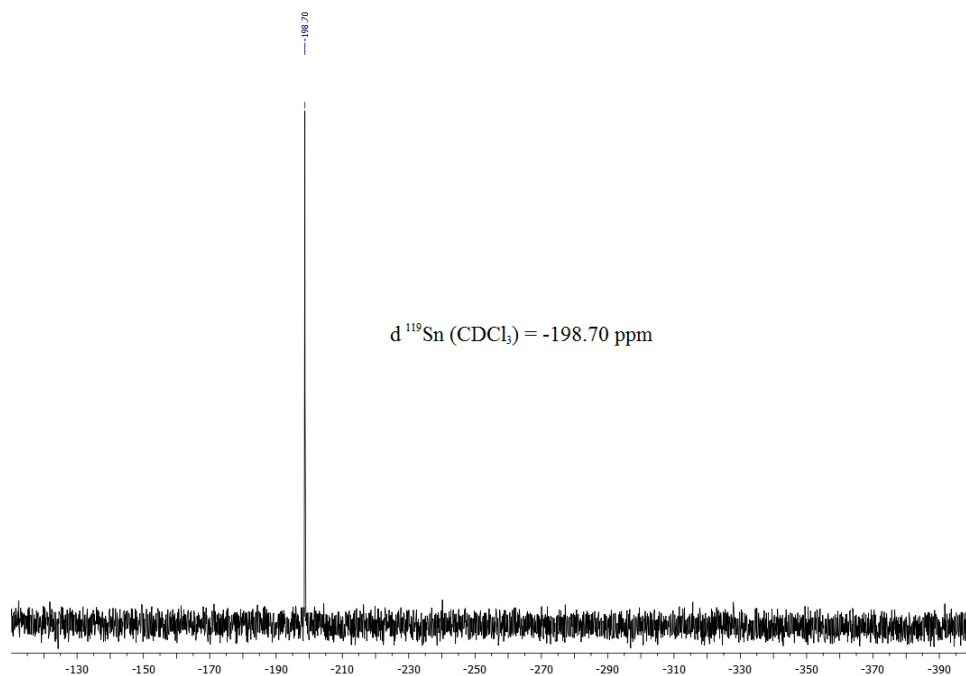
**Figura A 14.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **2**.



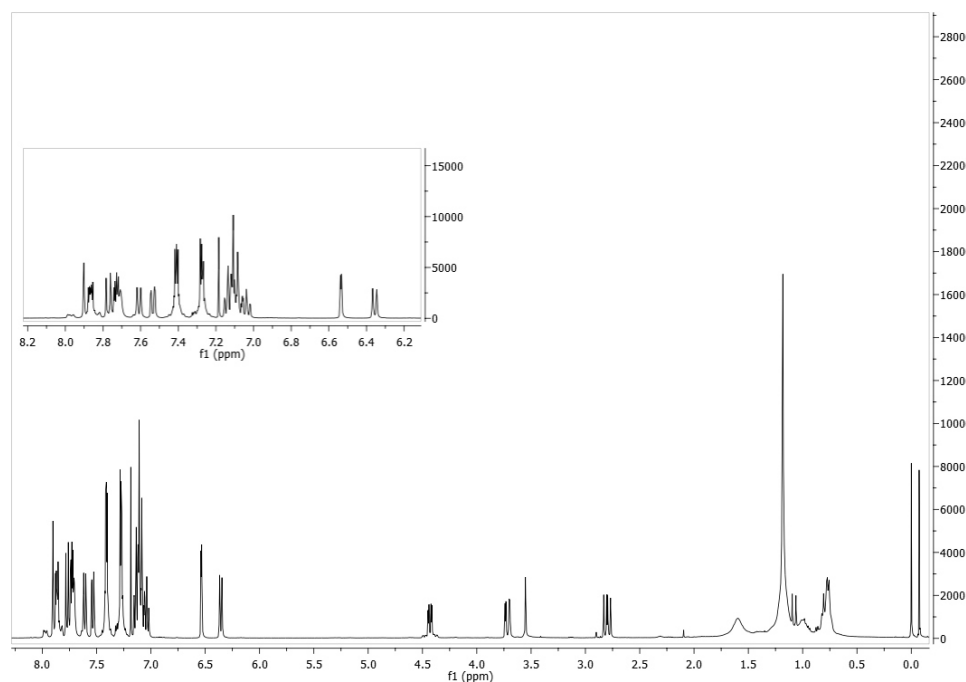
**Figura A 15.** Espectro  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY del compuesto **1**.



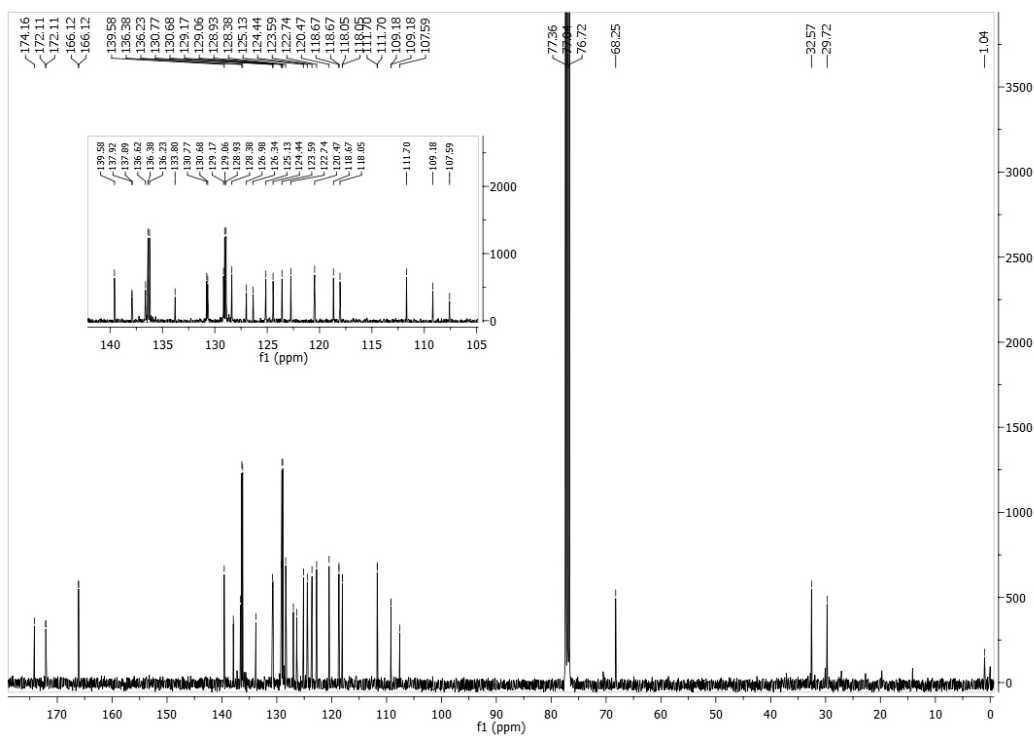
**Figura A 16.** Espectro  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC del compuesto **1**.



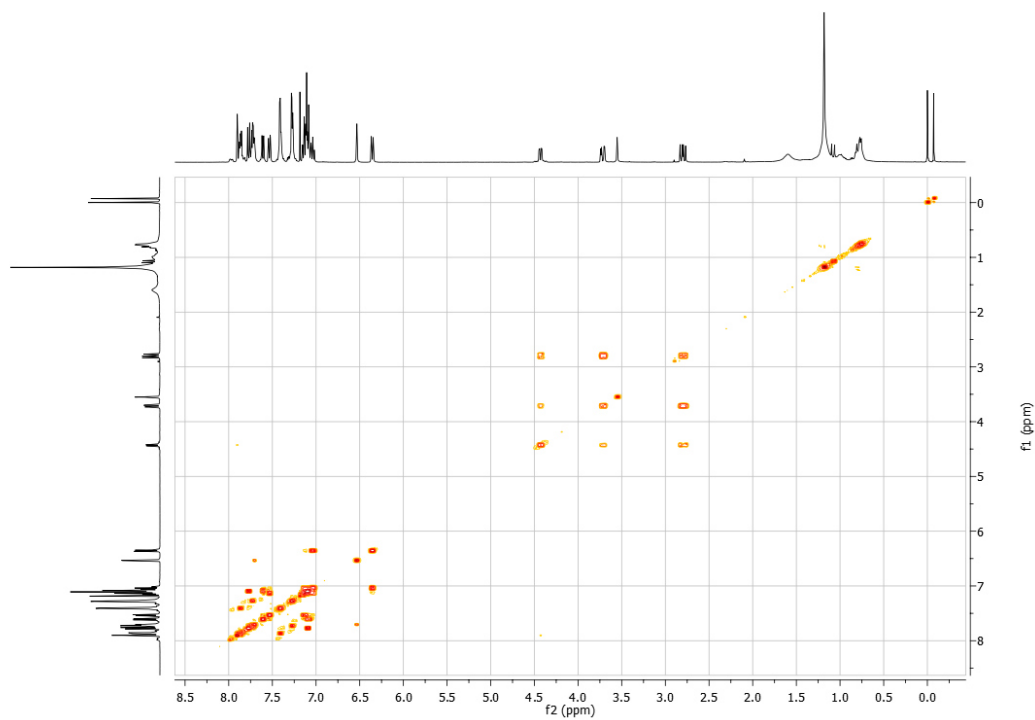
**Figura A 17.** Espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -NMR (149.14 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **1**.



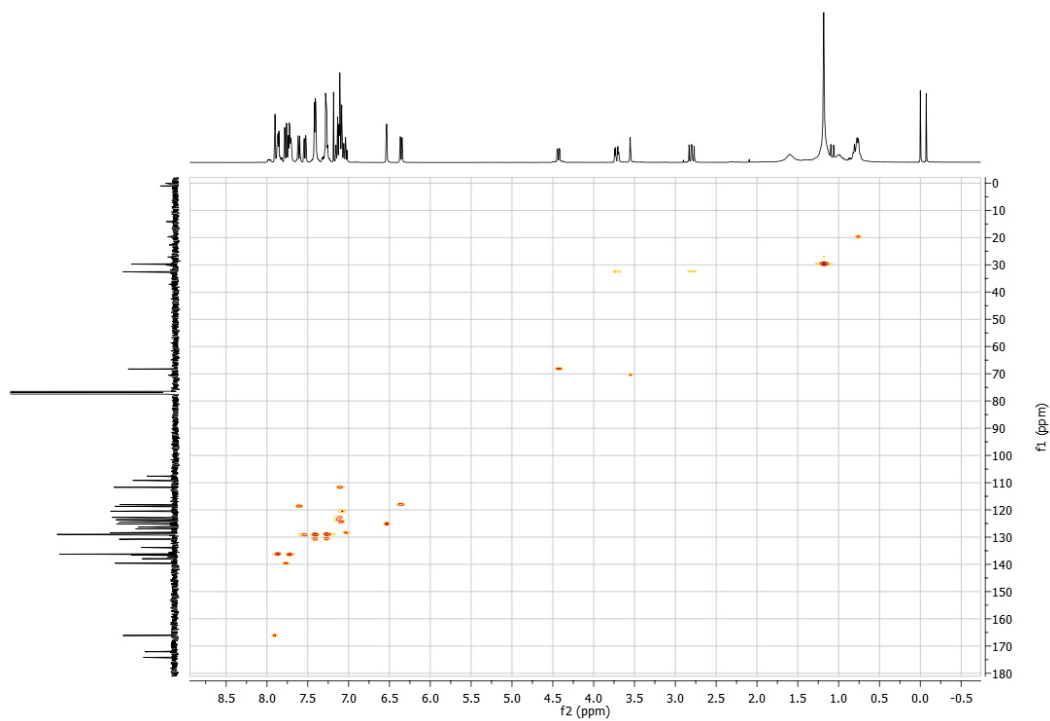
**Figura A 18.** Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2**.



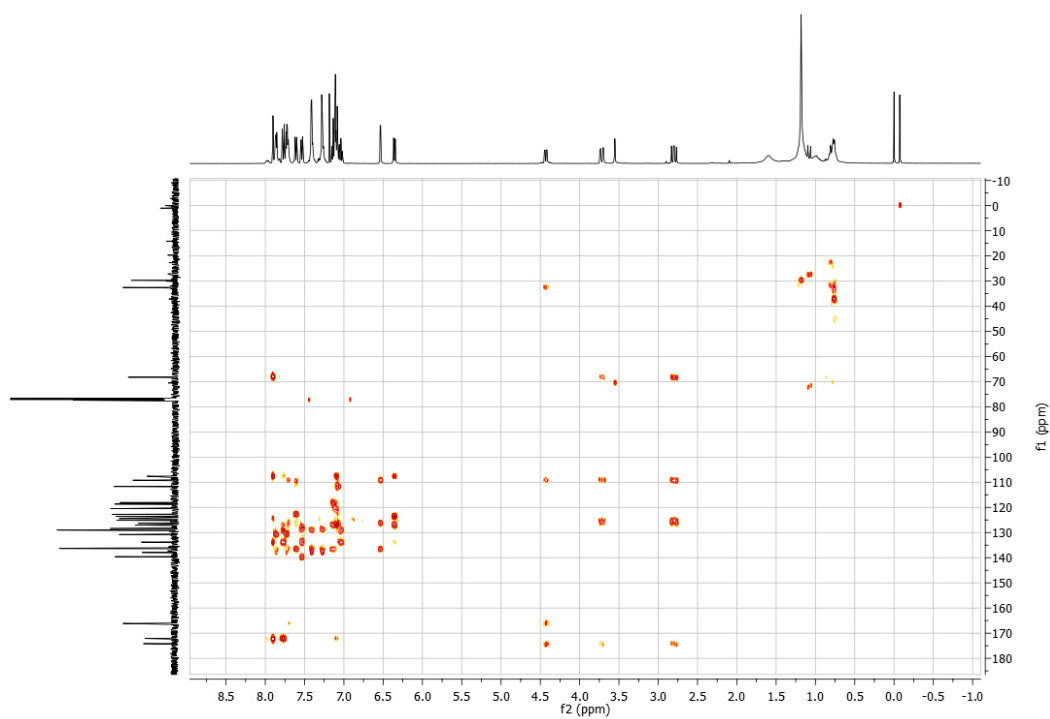
**Figura A 19.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **2**.



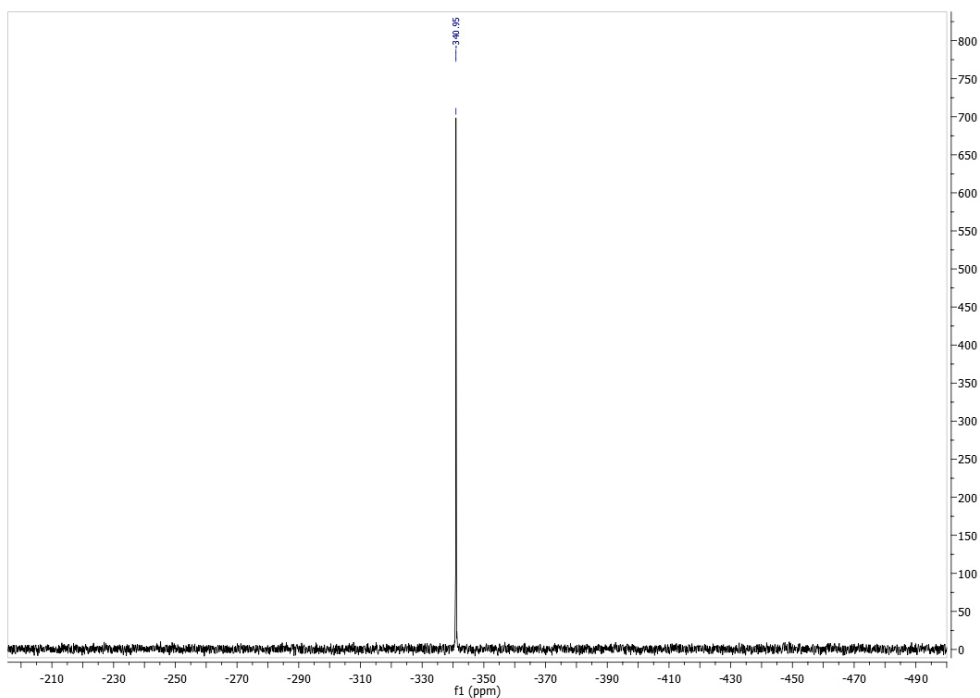
**Figura A 20.** Espectro  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY del compuesto **2**.



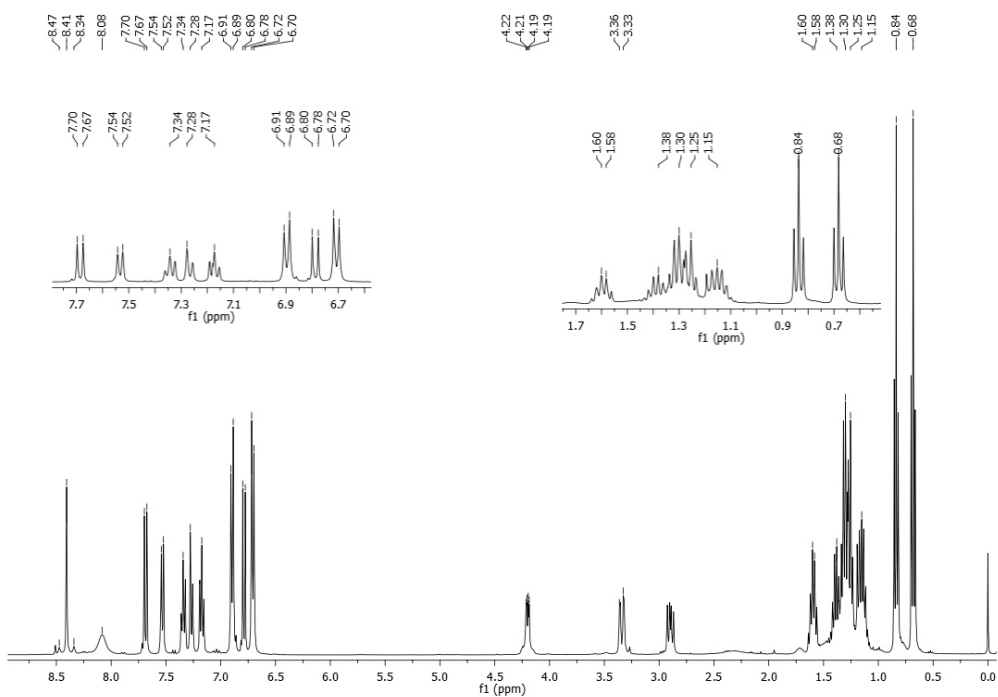
**Figura A 21.** Espectro  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC del compuesto **2**.



**Figura A 22.** Espectro de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC del compuesto **2**.

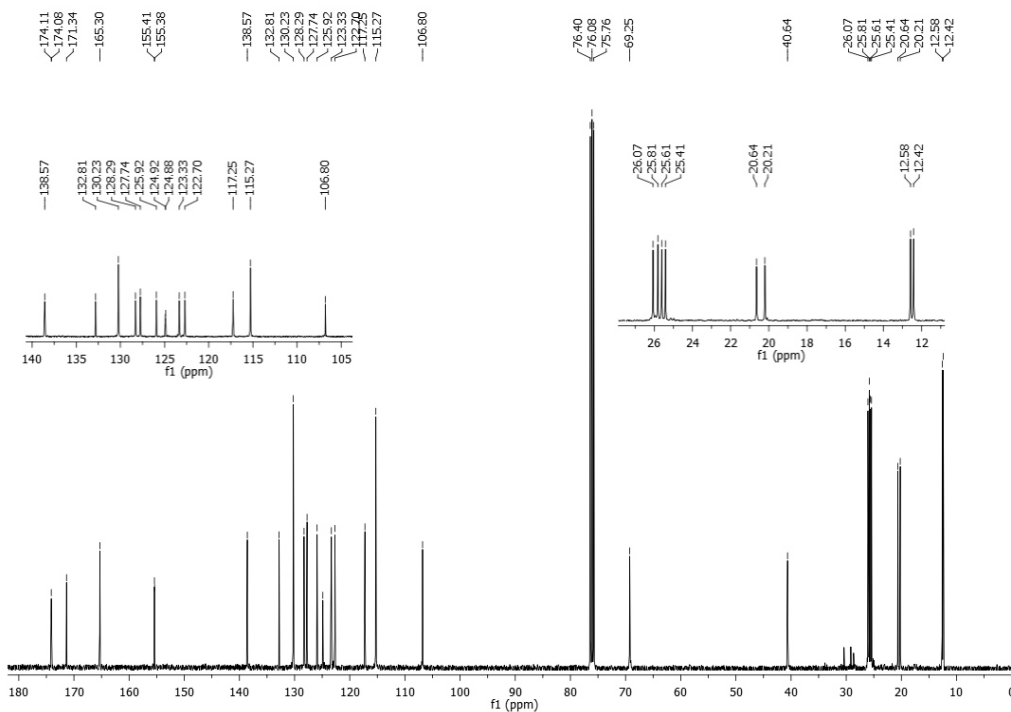


**Figura A 23.** Espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -NMR (149.14 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **2**.

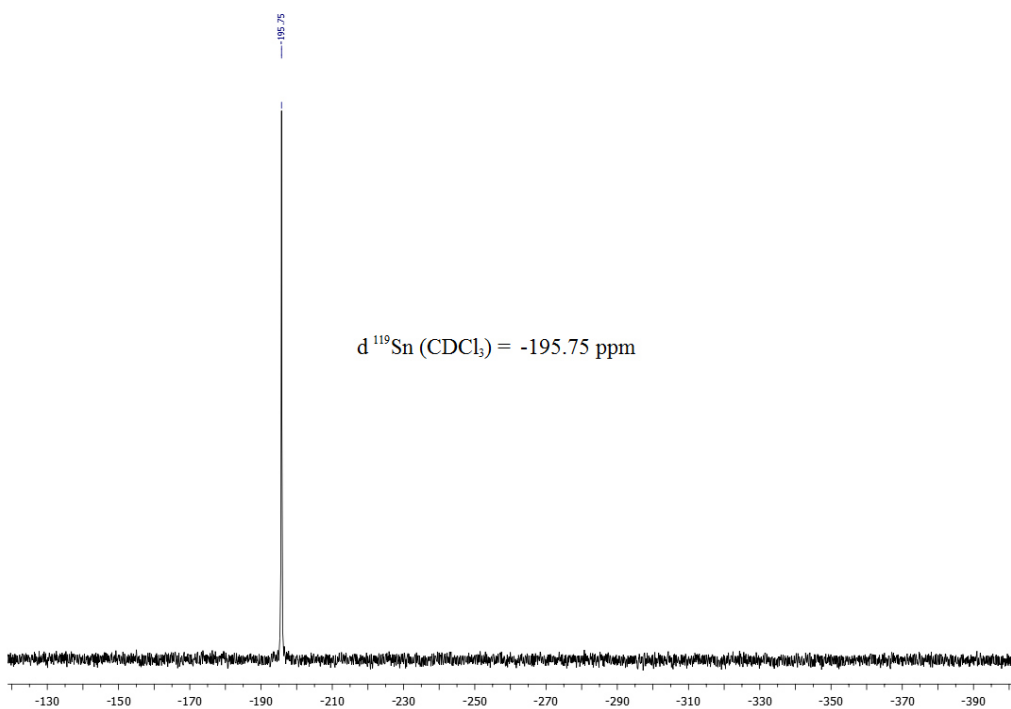


**Figura A 24.** Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3**.

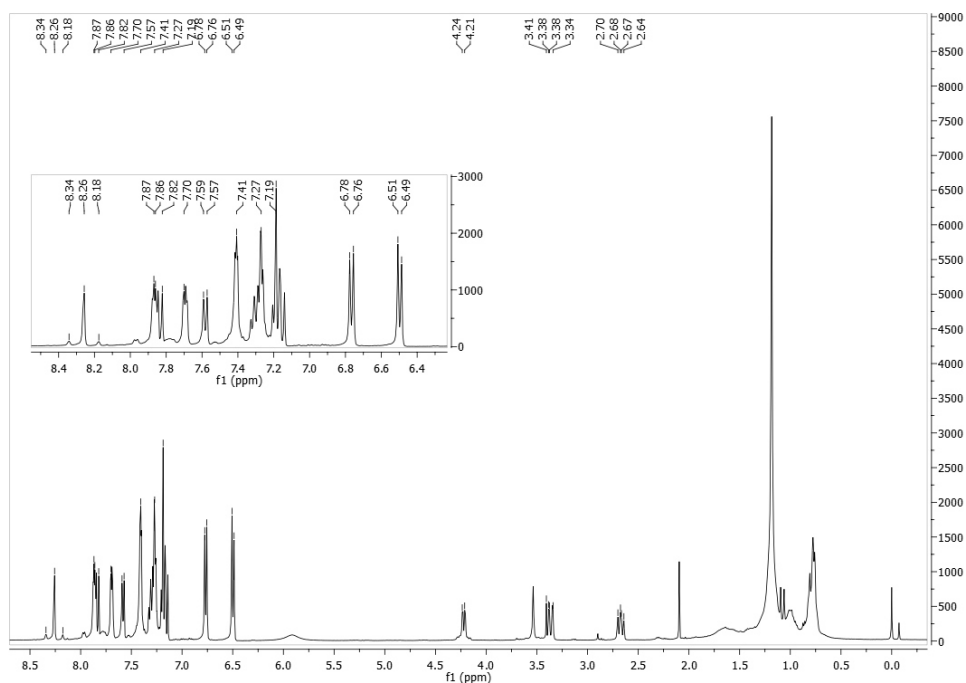




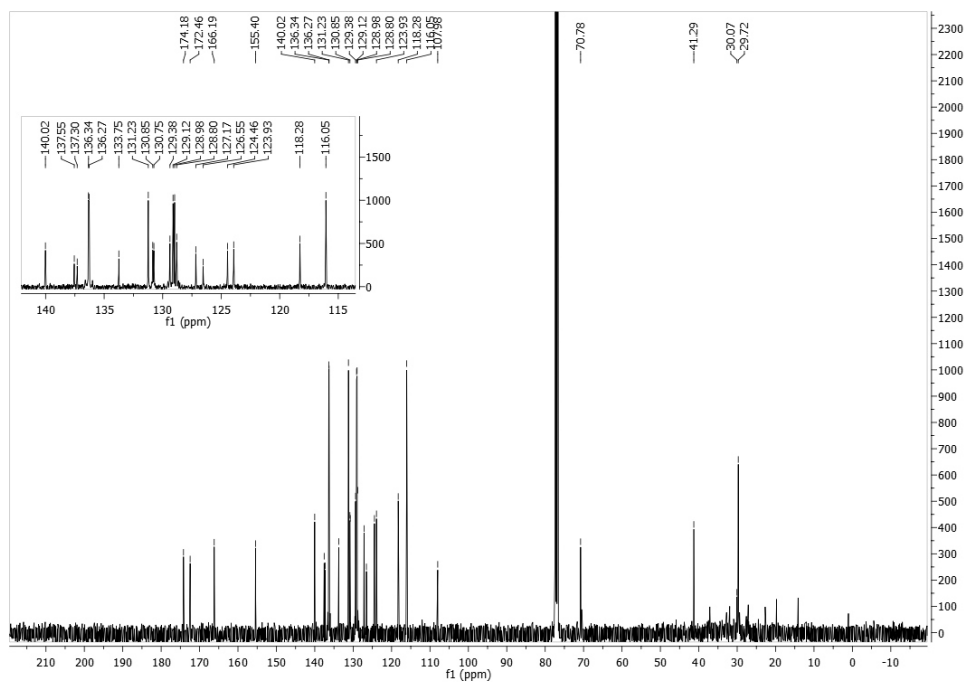
**Figura A 25.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3**.



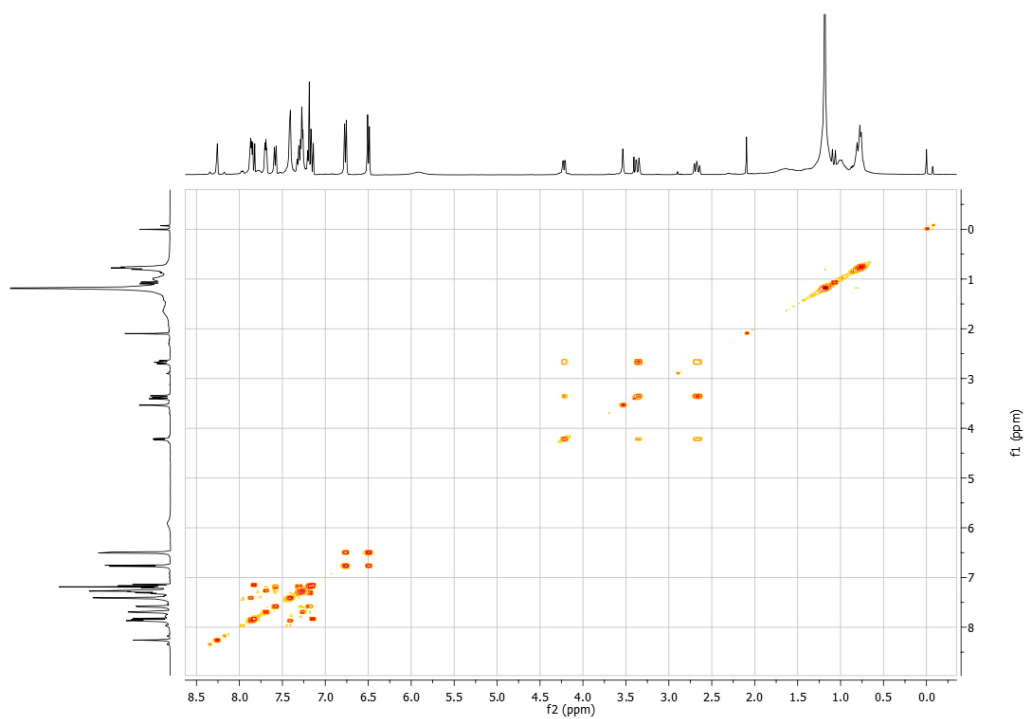
**Figura A 26.** Espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -NMR (149.14 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3**.



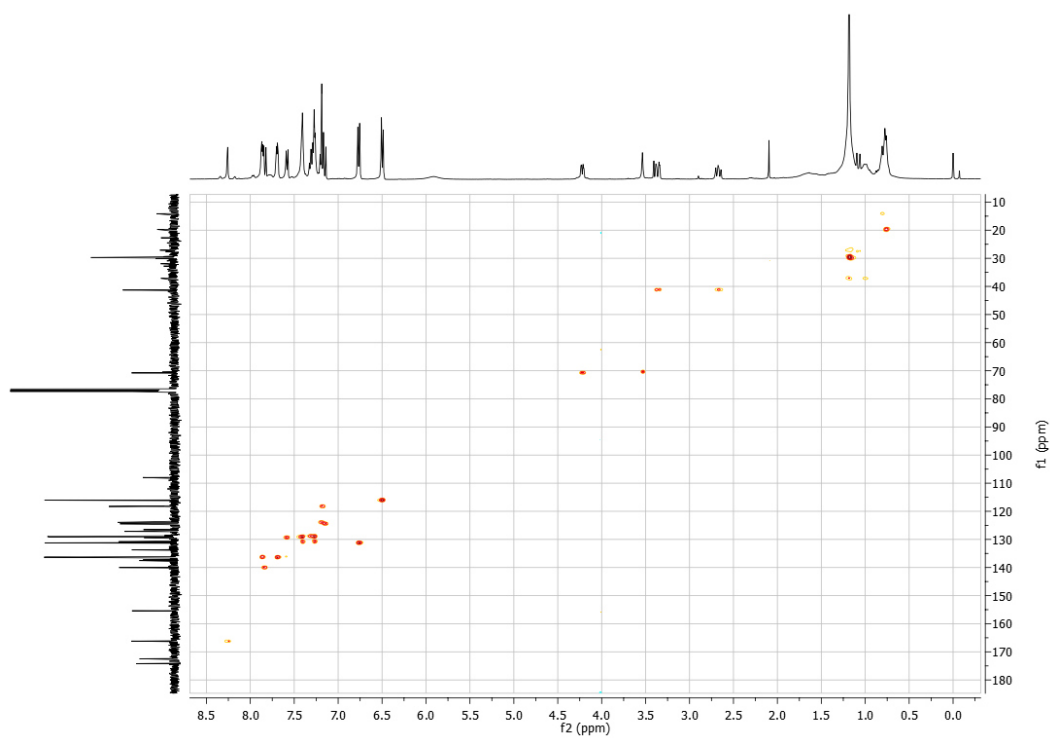
**Figura A 27.** Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 4.



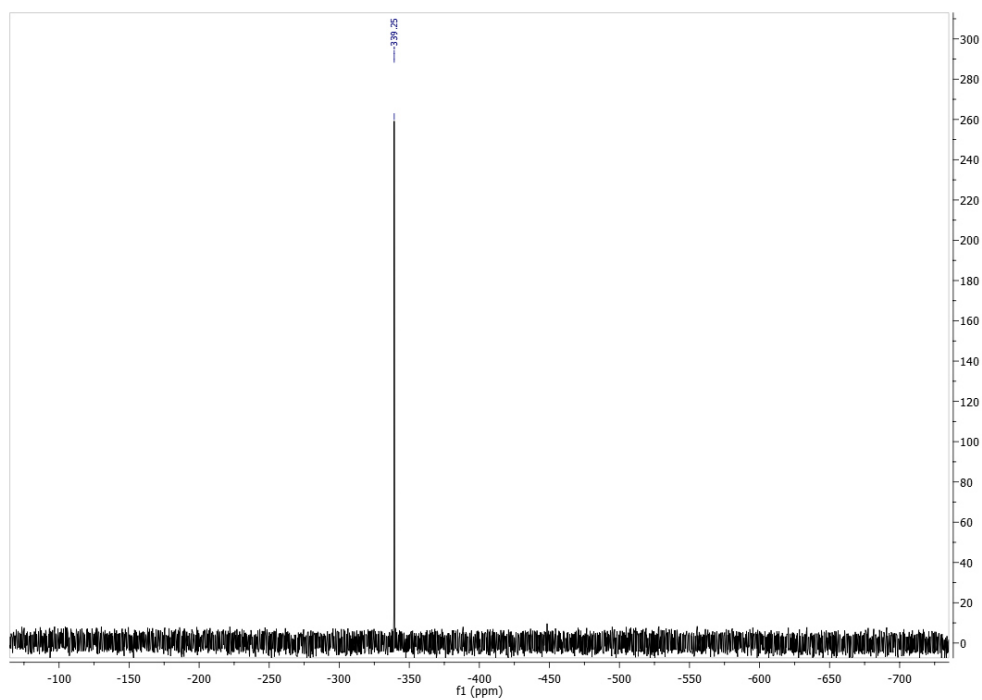
**Figura A 28.** Espectro de  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 4.



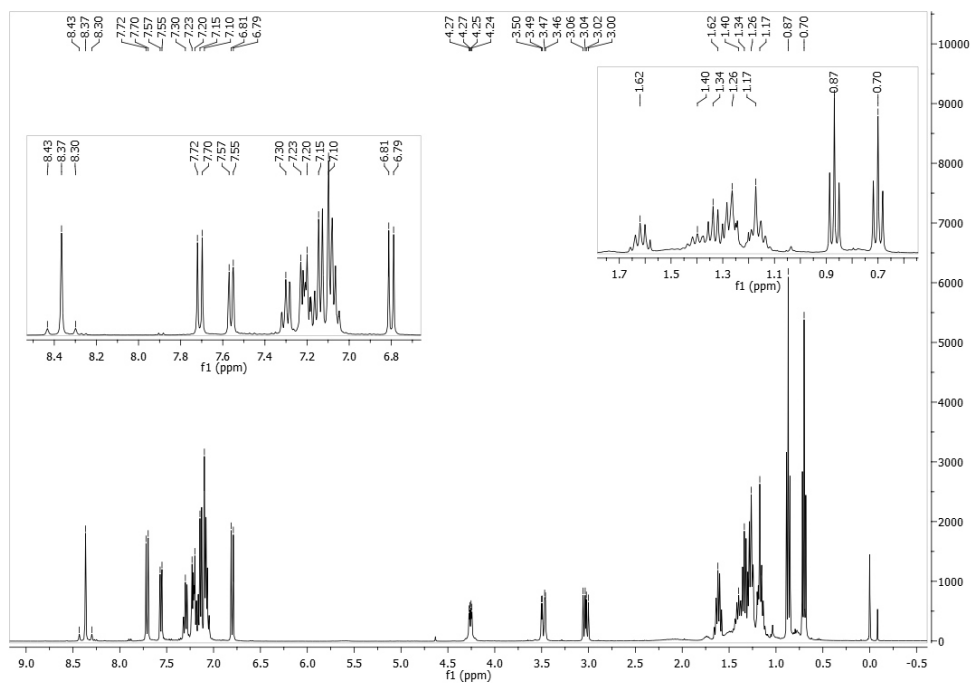
**Figura A 29.** Espectro de  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY del compuesto **4**.



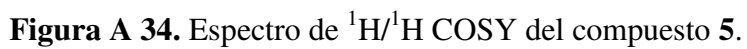
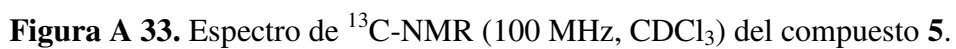
**Figura A 30.** Espectro de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC del compuesto **4**.

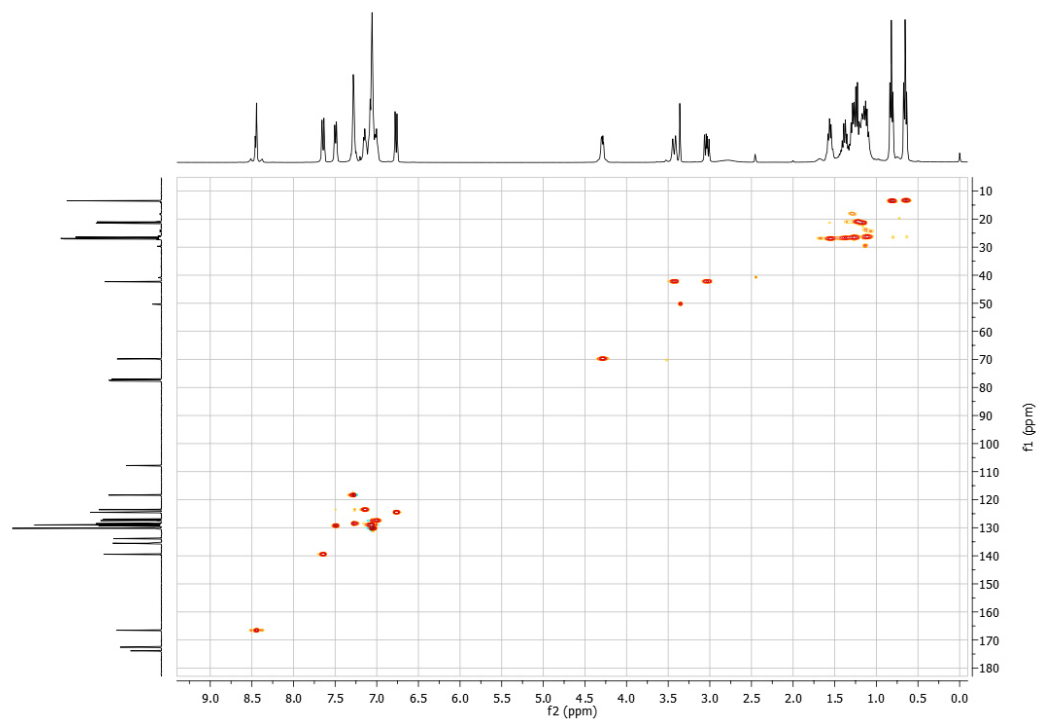


**Figura A 31.** Espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -NMR (149.14 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 4.

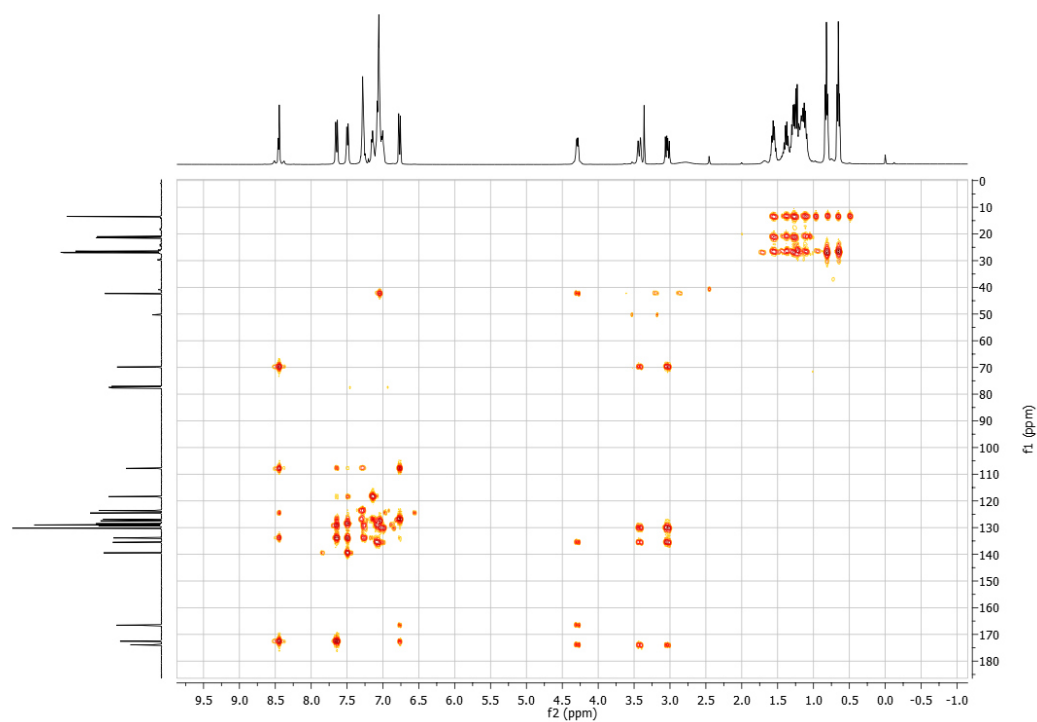


**Figura A 32.** Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5.

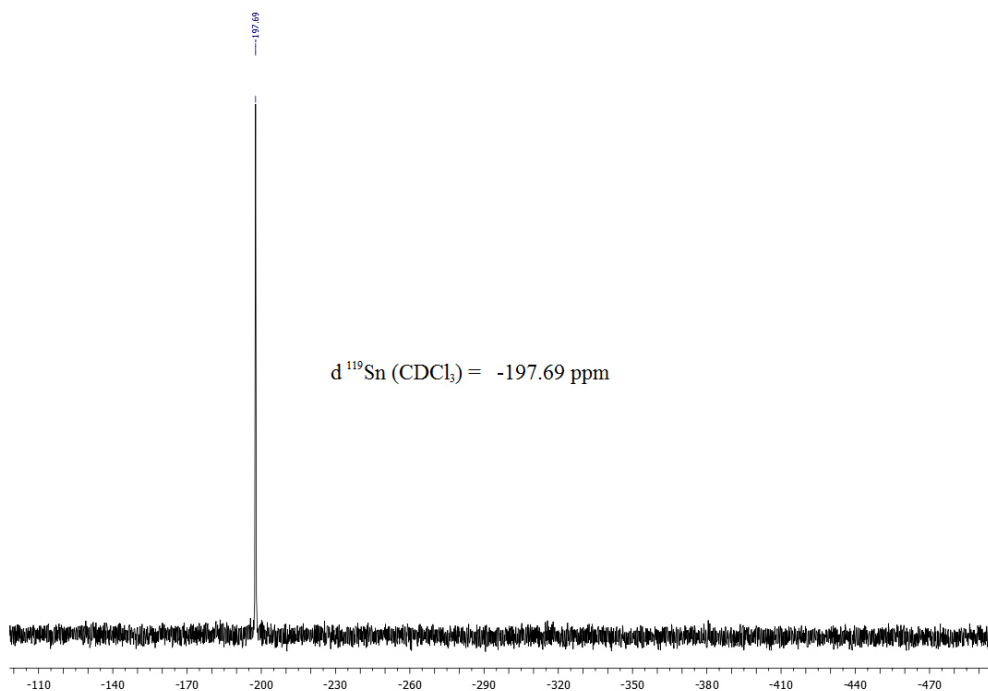




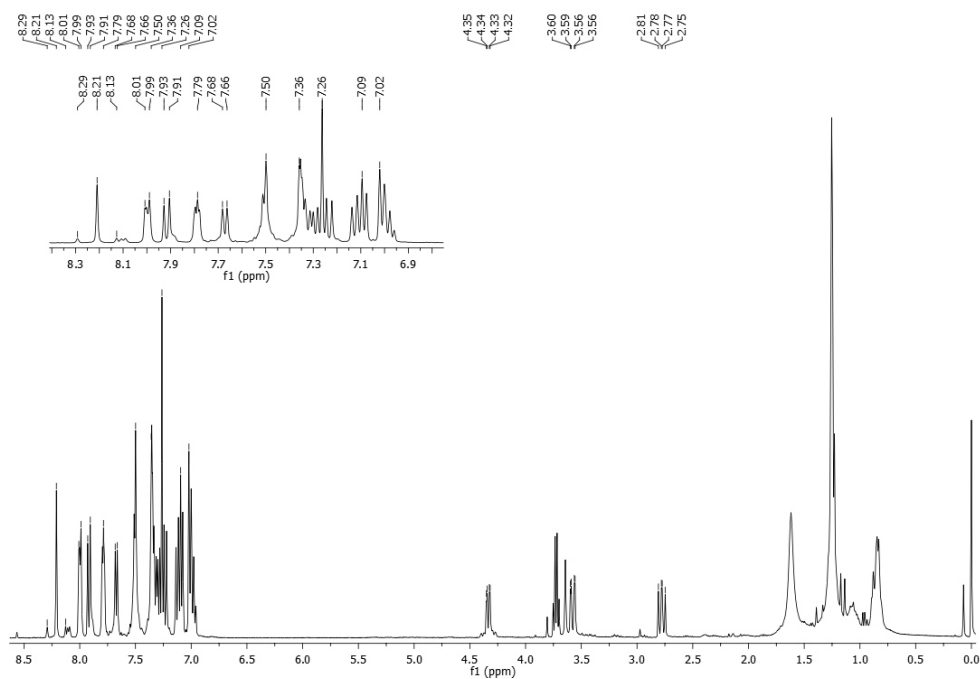
**Figura A 35.** Espectro de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC del compuesto **5**.



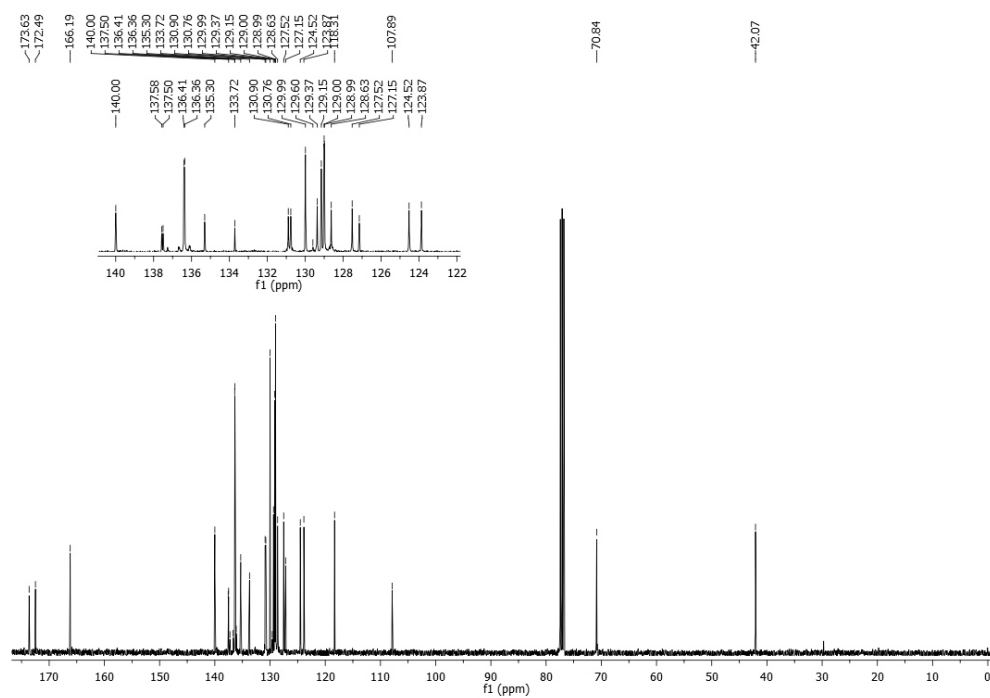
**Figura A 36.** Espectro de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC del compuesto **5**.



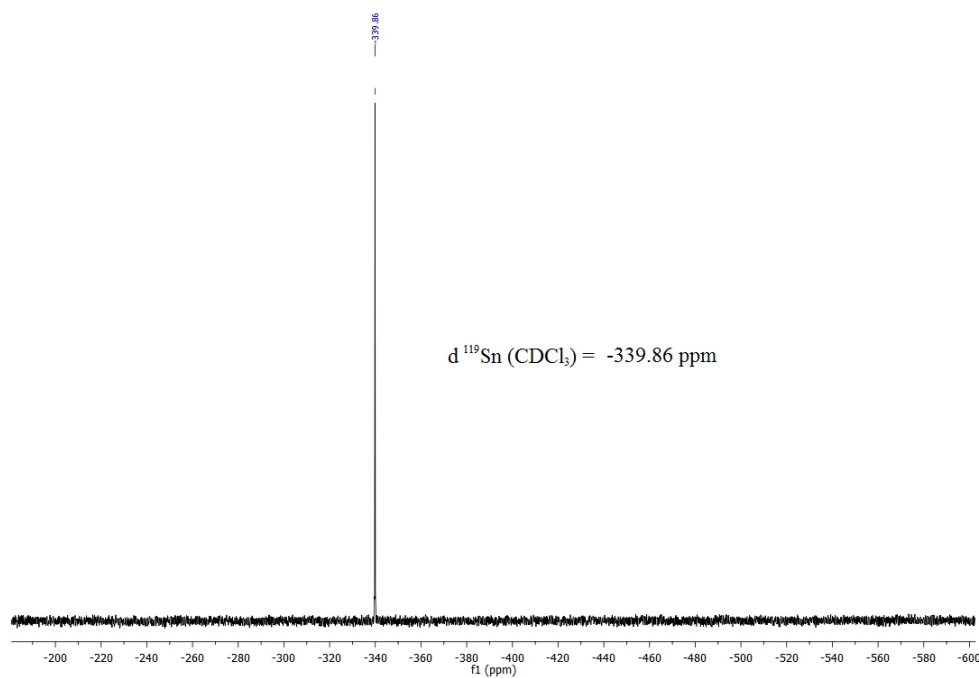
**Figura A 37.** Espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -NMR (149.14 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **5**.



**Figura A 38.** Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **6**.



**Figura A 39.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **6**.



**Figura A 40.** Espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -NMR (149.14 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **6**.